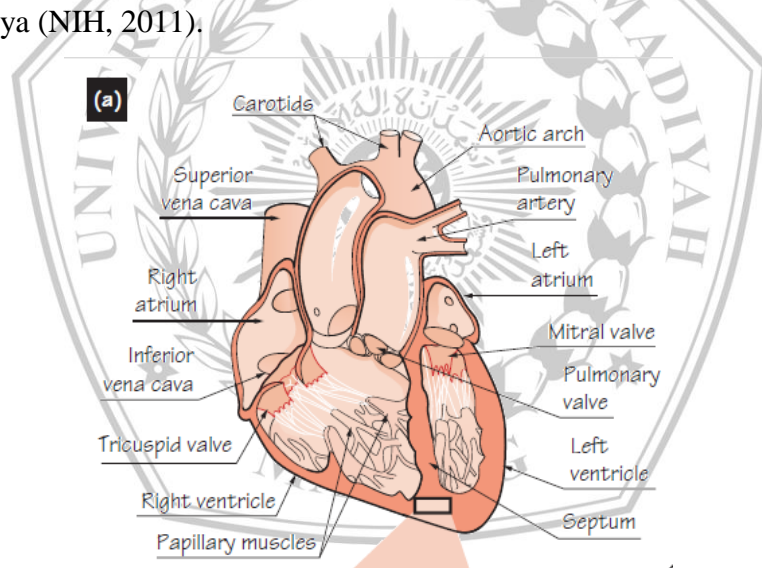


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Jantung

Jantung merupakan suatu organ yang berfungsi memompa darah ke seluruh tubuh, jantung berada di pusat sistem peredaran darah yang terdiri dari jaringan pembuluh darah arteri, pembuluh darah vena, dan pembuluh darah kapiler. Aliran darah mengalir melalui jantung dengan memasuki atrium kanan jantung dari vena kava superior dan inferior. Dari atrium kanan, darah dipompa ke ventrikel kanan kemudian dipompa menuju paru-paru. Darah dari paru-paru merupakan darah yang kaya akan oksigen yang selanjutnya akan masuk ke atrium kiri lalu dipompa ke ventrikel kiri setelah itu akan dipompa ke seluruh tubuh. Setiap ruangan memiliki katup yang berfungsi agar darah tidak mengalir kembali ke ruangan sebelumnya (NIH, 2011).

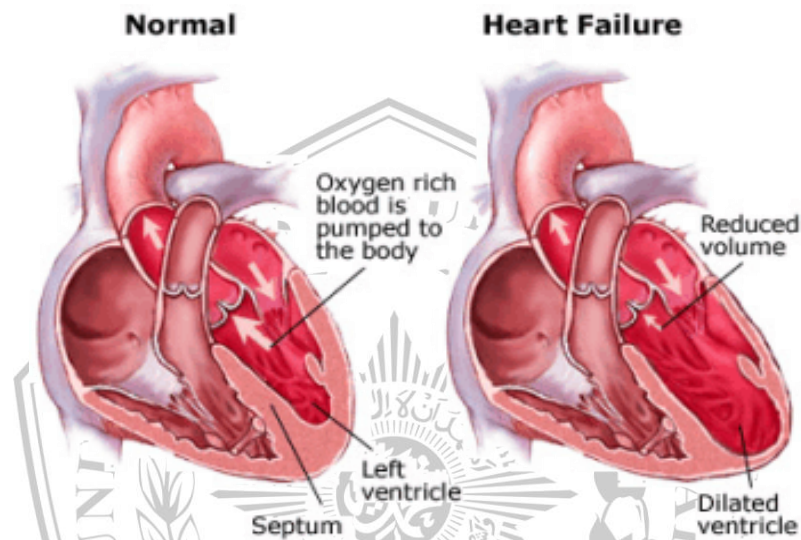


Gambar 2.1 Anatomi jantung (Aaronson *et al.*, 2013)

2.2. Definisi Gagal Jantung

Gagal jantung adalah sindrom klinis progresif yang disebabkan oleh ketidakmampuan jantung dalam memompa darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Gagal jantung dapat berasal dari gangguan apapun yang mengurangi pengisian ventrikel (disfungsi diastolik) dan atau miokard kontraktilitas (disfungsi sistolik) (DiPiro, 2015).

Gagal jantung merupakan sindroma klinik yang ditandai dengan adanya kelainan pada struktur atau fungsi jantung yang mengakibatkan jantung tidak dapat memompa darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan (Kasper *et al.*, 2004). Hal ini dapat mengakibatkan penurunan kerja jantung dalam memompa darah sehingga kebutuhan oksigen dan nutrisi di jaringan tidak dapat terpenuhi (Hudson, *et al.* 2012).



Gambar 2.2 Jantung normal (kiri) dan gagal jantung (kanan) (Anonim, 2014)

2.3. Epidemiologi Gagal Jantung

CVDs (*Cardiovascular Diseases*) yang biasa disebut dengan penyakit kardiovaskular adalah penyakit tidak menular yang menjadi penyebab nomor satu kematian secara global. Salah satu diantaranya adalah penyakit gagal jantung. Diperkirakan sekitar 17,3 juta orang meninggal akibat penyakit ini, pada tahun 2008, mewakili 30% dari semua penyebab kematian global (WHO, 2013).

Gagal jantung merupakan suatu kondisi umum dengan prevalensi yang berkisar antara 0,3% - 2% populasi, pada umumnya, 3 - 5% pada populasi berusia di atas 65 tahun, dan 8% - 16% di antaranya berusia di atas 75 tahun (Hudson *et al.*, 2012).

Berdasarkan data hasil diagnosis dokter, prevalensi penyakit gagal jantung di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 0.13% atau diperkirakan sekitar 229.696 orang,

sedangkan berdasarkan gejala sebesar 0.3 % atau diperkirakan sekitar 530.068 orang. Estimasi jumlah penderita gagal jantung terbesar berada di provinsi Jawa Timur yaitu sebesar 54.826 orang atau sebesar 0.19% sedangkan jumlah terkecil berada di provinsi Maluku yaitu sebesar 0.02% atau sebanyak 144 orang (Depkes, 2014).

2.4. Etiologi Gagal Jantung

Pada penyakit gagal jantung, curah jantung tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh, atau hanya dapat memenuhi kebutuhan dengan peningkatan tekanan pengisian (*preload*). Gagal jantung bisa terjadi akibat dari kelainan apapun yang mengurangi pengisian ventrikel (disfungsi diastolik) dan atau kontraktilitas miokard (disfungsi sistolik). Penyebab utama dari gagal jantung adalah penyakit arteri koroner dan hipertensi (DiPiro, 2015). Disfungsi diastolik dapat terjadi karena kekakuan dinding ventrikel yang menyebabkan jantung tidak dapat menerima darah secara adekuat, sedangkan disfungsi sistolik mengakibatkan jantung tidak dapat memompa darah secara adekuat karena terjadi peningkatan beban volume, penyakit miokardium atau peningkatan beban tekanan atau penyebab lain yang akan membuat jantung tidak mampu memompa darah secara adekuat (Silbernagl *and* Lang, 2007).

Akan tetapi, etiologi dari gagal jantung itu sendiri sangat beragam diseluruh dunia. Tidak terdapat sistem klasifikasi tunggal yang disepakati untuk penyebab pasti dari gagal jantung. Banyak pasien yang memiliki patologi berbeda-beda baik itu penyakit kardiovaskular maupun non-kardiovaskular yang berakibat pada gagal jantung (Ponikowski *et al*, 2016). Adapun beberapa penyakit dan kondisi lain yang sering menjadi penyebab gagal jantung diantaranya adalah aritmia, kardiomiopati, cacat jantung bawaan (*Congenital Heart Disease*), dan penyakit katup jantung (NIH, 2016).

Tabel 2.1 Etiologi gagal jantung (DiPiro, 2015)

Disfungsi Sistolik	Disfungsi diastolik	Kondisi dan Penyakit lain
<ul style="list-style-type: none"> • Kelebihan beban tekanan • Kelebihan Volume • Penyakit miokardium 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomiopati hipertrofik • Kekakuan dinding ventrikel • Hipertrofi Ventrikel • Stenosis mitral 	<ul style="list-style-type: none"> • Aritmia • Cacat jantung bawaan (<i>Congenital Heart Disease</i>)

2.4.1. Disfungsi sistolik

Disfungsi sistolik dapat ditandai dengan adanya penurunan kontraktilitas miokard. Penurunan di *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) terjadi ketika kontraktilitas miokard menurun diseluruh area ventrikel kiri.

2.4.1.1. Kelebihan Beban Tekanan

Peningkatan beban tekanan dapat menimbulkan terjadinya penurunan kontraktilitas jantung sehingga terjadi disfungsi sistolik (Silbernagl and Lang, 2007). Katup aorta memisahkan ventrikel kiri dengan aorta, terjadinya gangguan pembukaan katup aorta berupa penyempitan yang menyebabkan terhambatnya aliran darah dan mengakibatkan kelebihan baban tekanan pada ventrikel kiri. Penyempitan katup aorta akibat dari gangguan pembukaan katup menyebabkan *overload* tekanan ventrikel kiri dan terjadi hipertrofi pada ventrikel kiri (Aaronson and ward, 2010).

2.4.1.2. Kelebihan Beban Volume

Kelebihan beban volume disebabkan oleh adanya regurgitasi aorta dan mitral. Regurgitasi merupakan gangguan yang terjadi saat katup gagal menutup dikarenakan adanya kebocoran. Regurgitasi aorta terjadi karena endokarditis infeksi yang menyebbkan terjadinya kerusakan katup, dimana retraksi fibrosa mencegah penutupan daun katup. Kebocoran katup aorta memungkinkan darah mengalir kembali dari aorta, dan menyebabkan terjadinya kelebihan beban volume pada

ventrikel kiri. Sedangkan regurgitasi mitral sendiri terjadi karena adanya endokarditis bakterial, dan penyakit lain yang menyebabkan dilatasi pada ventrikel kiri. Pada regurgitasi mitral akut, ventrikel kiri mengejeksi darah kembali ke atrium kiri, dan menyebabkan kelebihan beban volume pada atrium kiri (Aaronson *and* ward, 2010).

2.4.1.3. Penyakit Miokardium

Infark miokard terjadi ketika sumbatan pada arteri koroner miokard yang disuplai oleh arteri tersebut mengalami iskemik dan dalam beberapa jam menjadi nekrosis (kematian sel otot jantung), setelah beberapa bulan kemudian terjadi infark pada miokard yang mana terdapat dilatasi terhadap miokard, hal ini memicu terjadinya *remodelling* miokard akibat peningkatan tegangan dinding diastolik sehingga pasien berisiko terhadap perkembangan gagal jantung kongestif (Aaronson *and* Ward, 2010).

2.4.2. Disfungsi Diastolik

Disfungsi diastolik terjadi akibat peningkatan kekakuan dinding ventrikel, hipertrofi ventrikel, penyakit miokard infiltratif, infark miokard, stenosis katup mitral atau trikuspid, dan penyakit perikardial (misalnya perikarditis dan tamponade perikardial) (DiPiro, 2015).

2.4.2.1. Kardiomiopati hipertrofik

Sebagian besar penyakit kardiomiopati merupakan penyakit genetik. Kardiomiopati hipertrofik ditandai dengan hipertrofi miokard berat dan fungsi diastolik yang abnormal. Kardiomiopati hipertrofik kadang disertai dengan sesak nafas. Sebagian besar pasien tidak menunjukkan gejala namun kondisinya dapat disertai dengan adanya angina, sinkop, aritmia, serangan jantung (NHFA, 2011).

2.4.2.2. Kekakuan Dinding Ventrikel

Disfungsi diastolik merupakan akibat dari gangguan relaksasi miokard dengan kekakuan dinding ventrikel serta berkurangnya *compliance* ventrikel kiri yang menyebabkan gangguan pengisian ventrikel pada saat diastolik. Penyebab tersering adalah penyakit jantung koroner, hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri, dan kardiomiopati hipertrofi (Panggabean, 2009).

2.4.2.3. Hipertrofi Ventrikel

Hipertrofi ventrikel merupakan suatu kondisi dimana terjadi pembesaran dan penebalan (hipertrofi) di ventrikel kiri (dinding ruang pompa utama jantung). Hipertrofi ventrikel kiri sering disebut penyakit stadium akhir (*burn-out phase*) (Rosmini, 2016)

2.4.2.4. Stenosis Mitral

Pada stenosis mitral, katup yang menghubungkan atrium dan ventrikel jantung bagian kiri mengalami penyempitan, sehingga tidak bisa membuka dengan sempurna, hal ini menyebabkan terjadinya penurunan aliran darah ke ventrikel kiri (Hammer and McPhee, 2014).

2.4.3. Kondisi dan Penyakit lain

2.4.3.1. Aritmia

Aritmia terjadi ketika penghantaran listrik pada jantung yang mengontrol detak jantung mengalami gangguan, hal ini terjadi bila sel saraf khusus yang ada pada jantung yang bertugas menghantarkan listrik tersebut tidak bekerja dengan baik. Aritmia juga dapat terjadi bila bagian lain dari jantung yang bertugas menghantarkan sinyal listrik bekerja secara abnormal. Irama yang abnormal dari jantung (aritmia) diklasifikasikan menjadi dua macam yaitu, irama jantung yang lambat (bradikardia) dan irama jantung yang terlalu cepat (takikardia) (Hammer and McPhee, 2014).

2.4.3.2. Penyakit Jantung Bawaan

Penyakit jantung bawaan merupakan suatu istilah umum yang menunjukkan kelainan jantung atau pembuluh darah besar yang sudah ada saat lahir. Dalam jangka waktu yang lama, pada beberapa kasus saat dilakukan tindakan bedah tidak berhasil. Perubahan yang terjadi pada paru-paru ataupun miokard yang berkelanjutan bersifat irreversibel. Kondisi tersebut akan berakhir pada saat kondisi gagal jantung (Cotran and Robbin, 2015).

2.5. Klasifikasi Gagal Jantung

New York Heart Association (NYHA) mengklasifikasikan gagal jantung sesuai dengan tingkat keparahan gejala untuk membatasi aktifitas fisik pasien (NYHA, 2016). *American Heart Association* (AHA) mengklasifikasikan gagal jantung sesuai

dengan kondisi pasien untuk menyediakan kerangka kerja yang komprehensif, mengevaluasi, mencegah dan mengobati gagal jantung (AHA, 2016). Berikut adalah tabel klasifikasi gagal jantung menurut *New York Heart Association* (NYHA) dan *American Heart Association* (AHA):

Tabel 2.2 Klasifikasi gagal jantung menurut NYHA (Ponikowsky, 2016)

Kelas I	Tidak terdapat batasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik tidak menyebabkan kelelahan yang berlebihan, palpitasi, dispnea (sesak nafas).
Kelas II	Keterbatasan muncul dengan sedikit aktivitas fisik. Nyaman saat istirahat. Aktivitas fisik seperti biasa dapat menyebabkan kelelahan, palpitasi, dispnea (sesak nafas).
Kelas III	Keterbatasan muncul dengan aktivitas fisik. Nyaman saat istirahat. Aktivitas yang kurang dari biasa dapat menyebabkan kelelahan, palpitasi, atau dispnea.
Kelas IV	Gejala gagal jantung terjadi bahkan saat istirahat. Jika aktivitas fisik dilakukan, maka ketidaknyamanan akan meningkat.

Tabel 2.3 Tingkatan gagal jantung menurut ACC/AHA (AHA, 2013)

Kelas A	Orang yang memiliki resiko tinggi terkena gagal jantung tetapi belum menunjukkan perubahan pada jantung (struktural)
Kelas B	Struktur jantung tidak normal tanpa terjadi perkembangan tanda maupun gejala
Kelas C	Gejala gagal jantung dirasakan dengan adanya fraksi ejeksi (<i>Blood Output</i>) normal maupun menurun. Tahap pertama diagnosis gagal jantung lebih ditetapkan

Kelas D Gagal jantung pada fase akhir atau sulit disembuhkan (fase refraktori). Fase dimana pasien tidak lagi dapat merespon terapi konvensional.

2.6. Macam-macam Gagal Jantung

2.6.1. Gagal Jantung Akut

Prototipe gagal jantung akut adalah pasien yang sebelumnya memiliki kondisi tubuh yang sehat secara keseluruhan, tetapi mendadak mengalami infeksi miokard besar atau *rupture* katup jantung (Braunwald., 2000). Secara garis besar, gagal jantung akut sama dengan gagal jantung kiri dan disebabkan oleh kegagalan mempertahankan curah jantung yang terjadi secara mendadak. Tidak terdapat waktu yang cukup untuk mekanisme kompensasi dan gambaran klinisnya didominasi oleh adanya edema paru akut (Davey., 2005).

2.6.2. Gagal Jantung Kronis

Pada gagal jantung kronis, curah jantung menurun secara bertahap, gejala dan tanda yang muncul tidak terlalu jelas, dan didominasi oleh gambaran yang menunjukkan mekanisme kompensasi. Gagal jantung kronis biasanya ditandai dengan penyakit jantung iskemik dan penyakit paru kronis. Pada gagal jantung kronis, terjadi retensi cairan dan sodium pada ventrikel sehingga menyebabkan terjadinya hypervolemia, yang mengakibatkan ventrikel dilatasi dan terjadinya hipertrofi (Kasron., 2012).

2.6.3. Gagal Jantung Kiri

Gagal jantung kiri adalah akibat dari terjadinya kongesti pasif, stasis darah pada ruang sisi kiri, dan perfusi yang tidak memadai dari hilir jaringan yang mengarah ke disfungsi organ. Keadaan tersebut sering disebabkan oleh penyakit jantung iskemik, hipertensi, penyakit katup aorta dan mitral, serta penyakit miokard primer. Gagal jantung kiri ada dua macam yaitu *systolic failure* dan *diastolic failure* (Cotran and Robbins, 2015).

2.6.4. Gagal Jantung Kanan

Pada pasien yang mengalami gagal jantung kanan, ventrikel kanan tidak dapat berkontraksi secara optimal. Gagal jantung kanan biasanya disebabkan oleh gagal jantung kiri, karena setiap peningkatan tekanan di sirkulasi paru dari kegagalan di sisi kiri pasti akan membebani sisi kanan jantung. Sehingga, ventrikel kanan tidak dapat berkontraksi secara optimal bahkan sampai tidak bisa memompa darah keluar. Penyebab dari gagal jantung kanan mencakup semua yang menginduksi gagal jantung kiri. Gagal jantung kanan dapat dibedakan menjadi dua, yaitu gagal jantung kanan akut dan gagal jantung kanan kronis (Hammer and McPhee, 2014).

2.6.5. Gagal Jantung Kongestif

Gagal jantung kongestif merupakan suatu kondisi dimana jantung mengalami kegagalan dalam memompa darah untuk memenuhi kebutuhan organ dan jaringan akan nutrisi dan oksigen. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya peregangan ruang jantung (dilatasi) untuk menampung darah lebih banyak yang kemudian dipompakan ke seluruh tubuh atau mengakibatkan otot jantung menjadi kaku dan menebal. Akibatnya, jantung hanya mampu memompa darah dalam waktu yang singkat dan dinding otot jantung menjadi melemah sehingga tidak mampu memompa dengan kuat (Udjianti, 2010).

2.6.6. Gagal Jantung Curah Tinggi

Gagal jantung curah tinggi merupakan keadaan dimana curah jantung lebih tinggi dari batas normal. Terdapat kelebihan beban sirkulasi pada ventrikel kiri. Keadaan ini sering terjadi pada pasien dengan anemia berat, hipertiroid, dan penyakit paget yang mana kondisi miokard normal tetapi kebutuhan metabolisme meningkat (AHA, 2015).

2.6.7. Gagal Jantung Curah Rendah

Pada gagal jantung curah rendah, saat istirahat gagal jantung ringan lebih rendah dari normal, tetapi saat melakukan aktifitas fisik meskipun mula-mula curah jantung meningkat tetapi akan segera menurun, hal ini terjadi karena jantung tidak mampu menerima beban. Jantung tidak lagi mampu memompa darah bahkan dalam jumlah aliran darah yang kecil untuk memenuhi kebutuhan jaringan. Akibatnya

seluruh jaringan tubuh mengalami kerusakan, hal ini sering menimbulkan kematian dalam waktu beberapa jam sampai hari (Guyton *et al.*, 2008).

2.7. Faktor Risiko Gagal Jantung

Pada penyakit gagal jantung, faktor risiko tunggal mungkin sudah cukup untuk menyebabkan terjadinya gagal jantung, namun kombinasi dari beberapa faktor juga dapat meningkatkan risiko tersebut. Menurut *Nasional heart, lung, and blood institute* pada tahun 2014, faktor risiko gagal jantung merupakan suatu kondisi atau kebiasaan yang membuat seseorang memiliki kemungkinan terjadinya perkembangan penyakit dan meningkatkan kemungkinan bahwa penyakit yang diderita akan bertambah buruk. Adanya faktor risiko dapat digunakan untuk menilai kemungkinan adanya morbiditas dan mortalitas dalam waktu yang tidak lama. Peningkatan progresi gagal jantung dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, dimana terdapat faktor risiko dinamis yang dapat dimodifikasi serta faktor risiko mutlak (McMurray *et al.*, 2012).

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, inaktifitas fisik, obesitas, mengkonsumsi alkohol, merokok hingga penggunaan obat yang bersifat kardiotoxik. Sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi atau mutlak antara lain usia, jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga (McMurray *et al.*, 2012).

Tabel 2.4 Faktor risiko Gagal Jantung (Aaronson and Ward, 2010)

Dapat dirubah	Tidak dapat dirubah
Hipertensi	Usia
Diabetes mellitus	Jenis kelamin
Dislipidemia	Riwayat keluarga
Inaktifitas fisik	
Obesitas	
Merokok	

2.7.1. Faktor Risiko yang Dapat Dirubah

Faktor risiko yang dapat dirubah adalah suatu faktor yang dapat dimodifikasi untuk memperbaiki progresivitas dari penyakit kardiovaskular. Pendekatan ini telah dibuktikan dapat menurunkan angka kejadian dan keparahan penyakit kardiovaskular (Aaronson *and* ward, 2010).

2.7.1.1. Hipertensi

Hipertensi merupakan tingkatan tekanan darah yang menempatkan seseorang pada peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dan apabila diobati akan menghasilkan lebih banyak manfaat daripada bahaya (Steddon, 2014). Hipertensi dapat meningkatkan beban kerja jantung, hal tersebut menyebabkan otot jantung menjadi menebal dan menjadi kaku.

Dalam studi kohort Framingham dilaporkan bahwa 75% kasus gagal jantung diawali oleh penyakit hipertensi. Seorang pria dengan hipertensi memiliki risiko dua kali lipat peningkatan terjadinya gagal jantung, dan tiga kali lipat peningkatan risiko terjadinya gagal jantung pada wanita. Gagal jantung yang disebabkan oleh hipertensi diperkirakan 39% terjadi pada pria dan 59% pada wanita (Bui *et al.*, 2011).

2.7.1.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus sangat umum terjadi pada pasien gagal jantung. Diabetes dapat menyebabkan kerusakan yang progresif pada susunan mikrovaskular maupun arteri yang lebih besar selama bertahun-tahun. Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 mengalami kerusakan pada endotel maupun peningkatan LDL teroksidasi. Kedua efek tersebut dapat terjadi karena mekanisme yang terkait dengan hiperglikemia yang khas pada kondisi ini. Selain itu, koagulabilitas darah meningkat pada pasien diabetes mellitus tipe 2 karena peningkatan *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-10 dan peningkatan kemampuan agregasi trombosit (Aaronson *and* ward, 2010).

2.7.1.3. Dislipidemia

Peningkatan kadar kolesterol merupakan faktor risiko independen yang penting pada penyakit vaskular aterosklerotik. Dislipidemia terkait dengan perkembangan kondisi gagal jantung, karena LDL dapat dikonversikan menjadi bentuk teroksidasi

yang bersifat merusak dinding vaskular. Studi klinik menunjukkan bahwa penurunan LDL dapat mencegah angka terjadinya penyakit gagal jantung dan terapi statin pada pasien dengan penyakit arteri koroner dapat menurunkan angka kejadian gagal jantung (Bui *et al*, 2011).

2.7.1.4. Inaktivitas Fisik

Inaktivitas fisik juga dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular melalui berbagai mekanisme. Inaktivitas fisik menyebabkan HDL plasma menurun, tingkat tekanan darah yang lebih tinggi, dan resistensi insulin, serta terjadinya obesitas, dimana obesitas sendiri merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit kardiovaskular. Studi menunjukkan bahwa tingkat kebugaran yang sedang sampai tinggi berkaitan dengan penurunan mortalitas penyakit kardiovaskular sebanyak setengah kalinya (Aaronson *and ward*, 2010).

2.7.1.5. Obesitas

Komposisi dan distribusi lemak dalam tubuh menjadi indikator dari risiko terjadinya penyakit-kardiovaskular. Seseorang dengan kadar lemak yang berlebihan khususnya pada bagian pinggang akan berpotensi meningkatkan angka penyakit kardiovaskular, walaupun tanpa adanya faktor risiko yang lain (Carnethon, 2017).

2.7.1.6. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko utama dari penyakit jantung koroner dengan kondisi dimana plak menumpuk didalam arteri koroner. Arteri ini seharusnya memasok otot jantung dengan darah yang kaya akan oksigen. Akan tetapi ketika seseorang merokok maka plak menumpuk di arteri, yang mana kondisi ini disebut dengan arterosklerosis. Kondisi ini jika terus berlanjut akan menyebabkan terjadinya gagal jantung (NIH, 2016).

2.7.2. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dirubah

2.7.2.1. Usia

Menurut *World Heart Federation* pada tahun 2017, penyakit kardiovaskular umum terjadi pada usia lanjut, umumnya pada usia 55 tahun keatas. Seiring dengan

bertambahnya usia, jantung juga mengalami perubahan secara fisiologis, sehingga fungsi jantung mengalami penurunan dan bekerja kurang efisien (WHF, 2017).

2.7.2.2. Jenis Kelamin

Wanita paruh baya memiliki faktor risiko terkena penyakit kardiovaskular yang jauh lebih kecil dibandingkan dengan pria. Terlebih ketika wanita telah mengalami menopause karena ketika menopause terjadi penurunan esterogen, dimana esterogen itu sendiri memiliki banyak potensi yang menguntungkan seperti sebagai antioksidan, menurunkan LDL, dan meningkatkan HDL serta dapat menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan produksi plasminogen. Sehingga wanita paruh baya lebih jarang terkena penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan pria (Aaronson *and* ward, 2013).

2.7.2.3. Riwayat Keluarga

Sejumlah survei epidemiologi telah menunjukkan bahwa terdapat predisposisi riwayat keluarga terhadap risiko dari penyakit kardiovaskular. Hal ini terjadi karena banyak faktor risiko dari penyakit kardiovaskular, misalnya pada hipertensi memiliki genetik multifaktoral dasar (Aaronson *and* ward, 2013). Tidak hanya dari faktor genetik tetapi juga dapat berasal dari perilaku seperti gaya dan pola hidup keluarga. Anak-anak dari orang tua yang memiliki riwayat penyakit jantung lebih mungkin terjadi penyakit kardiovaskular pada dirinya (AHA, 2015).

2.8. Patofisiologi gagal jantung

Gagal jantung biasanya diawali dengan adanya kerusakan pada jantung atau miokard yang menyebabkan curah jantung tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen dalam tubuh. Kerusakan tersebut menyebabkan terjadinya respon kompensasi pada jantung atau usaha untuk mempertahankan fungsi jantung agar tetap dapat memompa darah secara adekuat (DiPiro, 2008)

Kompensasi yang berlebihan secara kronis akan memperburuk kondisi jantung secara kompleks yang meliputi perburukan fungsional, struktural dan molekular (DiPiro, 2015). Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya aktivasi mekanisme kompensasi seperti neurohormonal, sistem renin angiotensin aldosteron (sistem RAA) serta kadar vasopresin dan natriuretic peptide yang bertujuan untuk

memperbaiki kondisi lingkungan jantung sehingga aktivitas jantung dapat terjaga. Ketiga respon kompensatorik tersebut menggambarkan usaha untuk mempertahankan curah jantung, namun dengan berlanjutnya gagal jantung, kompensasi menjadi semakin kurang efektif bahkan mekanisme kompensasi tersebut dapat menyebabkan kerusakan pada jantung semakin berkembang menjadi kondisi gagal jantung (Prise and Wilson, 2006).



Gambar 2.1 Patofisiologi gagal jantung (Prise and Wilson, 2006).

2.8.1. Mekanisme Fisiologis

2.8.1.1. Preload (Beban Awal)

Preload (beban awal) menggambarkan volume darah dalam ventrikel kiri ketika jantung berada dalam keadaan relaksasi. Jumlah darah yang mengisi jantung berbanding lurus dengan tekanan yang ditimbulkan oleh panjangnya regangan serabut jantung (Aaronson *and* Ward., 2010).

2.8.1.2. Kontraktilitas

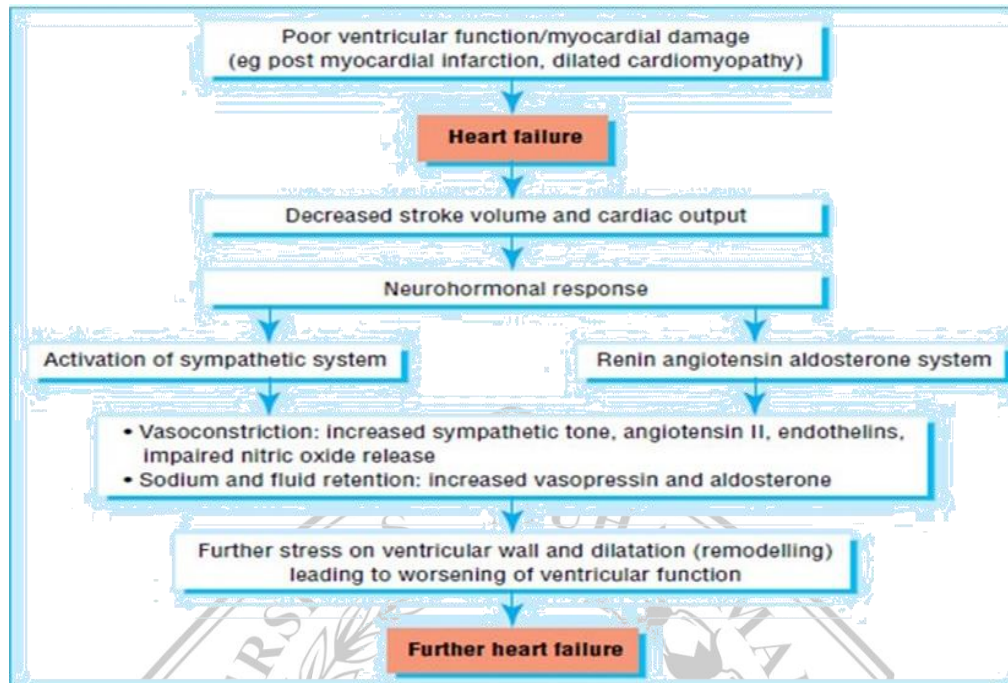
Kontraktilitas merupakan besarnya kekuatan otot jantung yang dapat dihasilkan pada suatu panjang tertentu dan berkaitan dengan kalsium Ca^{2+} intraseluler. Parameter ini akan meningkat bersamaan dengan meningkatnya frekuensi jantung, stimulasi simpatik dan penggunaan preparat glikosida jantung. Namun sebaliknya, kontraktilitas dan isi sekuncup akan berkurang pada keadaan pemberian preparat beta blocker, antagonis saluran kalsium, stimulasi sistem saraf parasimpatik, asidosis, hipoksia, dan gagal jantung. Kontraktilitas dapat diukur berdasarkan besarnya fraksi ejeksi (normal >55% atau 55-80%). Fraksi ejeksi sendiri merupakan fraksi darah yang diterima oleh ventrikel kiri (*volume end diastolic*) serta diejeksikan (isi sekuncup) (Tao and Kendall., 2013).

2.8.1.3. Afterload (Beban Akhir)

Afterload atau beban akhir merupakan beban yang harus dilawan oleh kerja jantung dan peningkatan afterload akan menurunkan curah atau mengurangi volume darah yang diejeksikan selama sistolik jika kekuatan jantung tidak meningkat (Aaronson *and* Ward., 2010).

Ketiga faktor diatas mempengaruhi besar kecilnya isi sekuncup atau *stroke volume*. *Stroke volume* mempengaruhi besarnya curah jantung. Curah jantung sendiri merupakan hasil kali dari denyut jantung (*heart rate*) dan isi sekuncup (*stroke volume*) (Silbernagl., 2003).

2.8.2. Mekanisme Kompensasi



Gambar 2.2 Mekanisme kompensasi gagal jantung (G. Jackson, *et al.*, 2000)

Gambar diatas menjelaskan mekanisme kompensasi yang terdiri dari beberapa macam mekanisme yang bekerja secara bersamaan serta saling mempengaruhi. Mekanisme tersebut mencakup aktivasi neurohormonal, *remodeling* miokard serta pertumbuhan hipertrofi ventrikel (Jackson *et al.*, 2000).

2.8.2.1. Aktivasi Neurohormonal

Untuk memperbaiki curah jantung dan tekanan darah, tubuh melakukan mekanisme kompensasi berupa perangsangan neurohormonal yang meliputi rangsangan sistem saraf simpatis dan RAAS (McMurray *et al.*, 2012). Aktivasi neurohormonal terjadi dengan peningkatan vasokonstriktor (renin, angiotensin II, dan katekolamin) yang memicu terjadinya retensi garam dan air serta meningkatkan beban akhir (*afterload*) di jantung. Hal tersebut mengurangi terjadinya pengosongan ventrikel kiri dan menurunkan curah jantung yang menyebabkan terjadinya aktivasi neuroendokrin yang lebih hebat, sehingga meningkatkan *afterload* yang akhirnya membentuk lingkaran (Davey, 2006). Aktivasi neurohormonal yang berlebih dapat

merusak miokard jantung dan dapat menyebabkan perubahan ventrikel kiri melalui mekanisme *remodeling* (Adhikari, 2013).

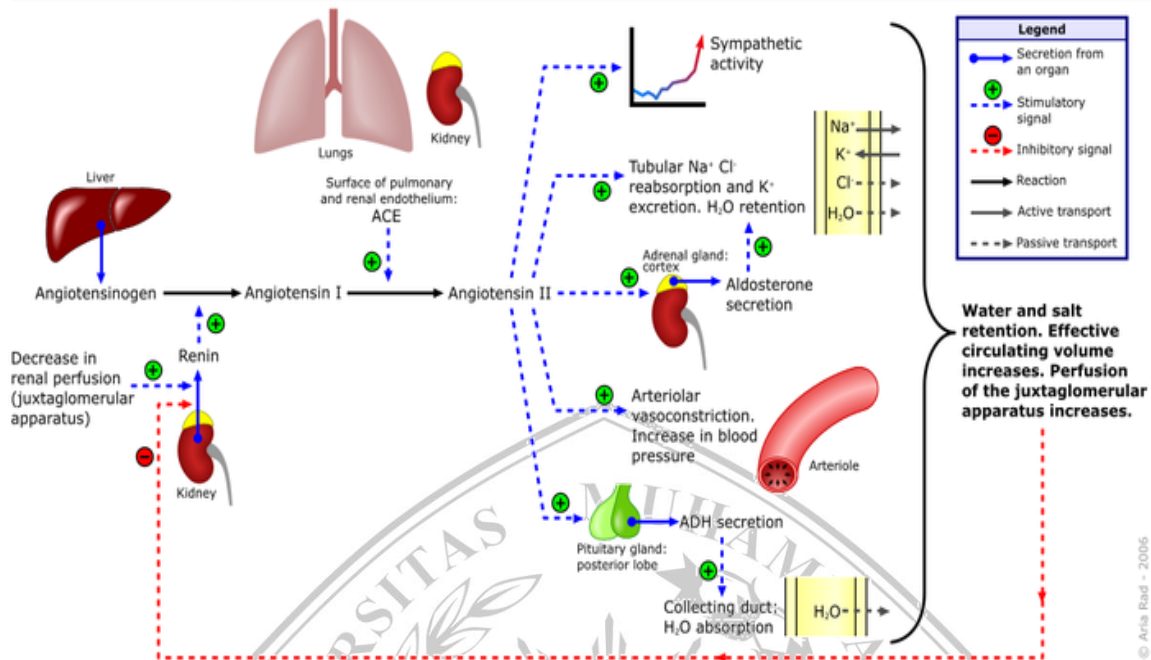
2.8.2.1.1. Sistem Saraf Adrenergik

Penurunan curah jantung pada penyakit gagal jantung merangsang aktivasi sistem simpatis (Neal, 2012). Reaksi *fight-or-flight* terjadi karena pelepasan adrenalin (epinefrin) dan noradrenalin (norepinefrin) dari kelenjar adrenal ke aliran darah. Adrenoreseptor yang diaktifkan oleh noradrenalin menyebabkan terjadinya peningkatan frekuensi denyut jantung dan peningkatan kontraktilitas oleh adrenoreseptor β (De Lucia *et al.*, 2014). Sedangkan rangsangan noradrenalin terhadap adrenoreseptor α pada vena dan arteri sistemik menyebabkan terjadinya vasokonstriksi. Vasokonstriksi dan penurunan curah jantung menyebabkan terjadinya penurunan aliran darah pada otot rangka, kulit, dan ginjal (Silbernagl and Lung, 2007). Aktivasi RAAS akibat penurunan aliran darah berfungsi untuk memperbaiki perfusi jaringan yang dimulai dengan sekresi renin oleh sel juxtaglomerular dari stimulasi norepinefrin pada reseptor β_1 (Gunawan *et al.*, 2011). Aktivasi sistem saraf simpatis sebagai suatu mekanisme kompensasi juga yang berperan penting dalam patogenesis gagal jantung (Adhikari, 2013).

2.8.2.1.2. Sistem Renin Angiotensin-Aldosteron

Penurunan perfusi ginjal mengaktivasi sistem renin angiotensin (Silbernagl and Lung, 2007). Renin bekerja pada angiotensinogen dalam sirkulasi dan berubah menjadi angiotensin I. Angiotensin I (AI) oleh enzim pengubah angiotensin (ACE) diubah menjadi angiotensin II (AII) yang merupakan suatu vasokonstriktor kuat (Dipiro, 2015). AII bertugas menjaga tekanan darah sistemik dan meningkatkan tahanan perifer dengan meningkatkan volume intravaskular melalui 2 mekanisme, yaitu di hipotalamus dengan merangsang rasa haus dan meningkatkan pemasukan cairan serta bekerja pada korteks adrenal untuk mensekresi aldosteron (Shchekochikhin *et al.*, 2013). Aldosteron bekerja dengan meningkatkan reabsorpsi natrium dari tubulus distal ke dalam sirkulasi. Peningkatan volume intravaskuler kemudian meningkatkan beban awal sehingga terjadi peningkatan curah jantung melalui mekanisme Frank Starling (Gunawan *et al.*, 2011).

Renin-angiotensin-aldosterone system



Gambar 2.3 Fisiologis Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (Anonim, 2016)

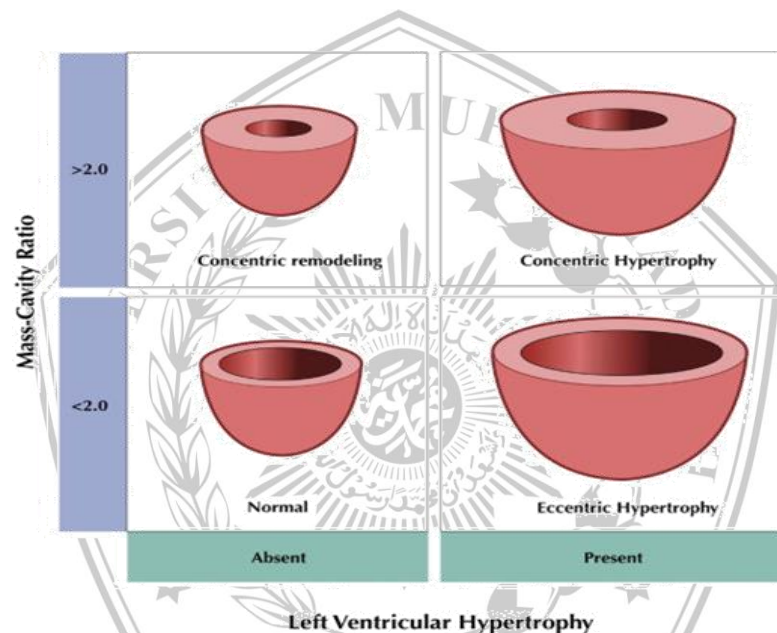
2.8.2.2. Remodeling Miokard

Remodeling miokard merupakan perubahan ukuran, struktur serta performa jantung akibat dari tekanan yang berlebihan (stenosis aorta dan hipertensi), volume yang berlebihan (regurgitasi katup) serta pasca infark miokard dan miokarditis (Darmadi, 2013). Meregangnya miosit dapat menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas norepinefrin untuk melepaskan angiotensin dan endotelin serta meningkatkan kebutuhan oksigen miosit dengan peningkatan metabolisme peroxidative dan lipoperoxidative sehingga terjadi pembentukan radikal bebas (De Lucia *et al.*, 2014). Proses *remodeling* merupakan prognosis buruk dari penyakit gagal jantung yang menyebabkan kontraktilitas miokard akan terus menurun sehingga berpengaruh pada menurunnya curah jantung (Gunawan *et al.*, 2011).

2.8.2.3. Hipertrofi Ventrikel

Respon kompensasi terakhir pada gagal jantung adalah hipertrofi miokardium atau bertambahnya ketebalan dinding. Hipertrofi meningkatkan jumlah sarkomer dalam sel-sel miokardium, sarkomer tersebut akan bertambah secara paralel atau

serial bergantung pada jenis beban hemodinamik yang mengakibatkan terjadinya gagal jantung. Apapun susunan sarkomernya, hipertrofi miokardium akan tetap meningkatkan kekuatan kontraksi ventrikel (Price *and* Wilson, 2006). Peningkatan ketebalan dinding ventrikel merupakan suatu mekanisme kompensasi yang berfungsi untuk mengurangi stress pada dinding ventrikel dan peningkatan massa serabut otot untuk membantu memelihara kekuatan kontraksi ventrikel (Bang *et al.*, 2014). Penebalan dinding ventrikel tidak diikuti dengan adanya dilatasi ruang sehingga stress dinding ventrikel dapat dikurangi (Silbernagl *and* Lung, 2007). Seperti pada gambar.



Gambar 2.4 Ilustrasi hipertrofi ventrikel kiri (Anonim, 2017)

2.8.2.4. Mekanisme Frank Starling

Mekanisme Frank Starling menyatakan bahwa, apabila semakin besar peregangan serabut miokardium pada akhir diastolik, maka semakin besar pula kekuatan kontraksi saat diastolik. Jantung menuntut agar kenaikan volume akhir diastolik lebih tinggi dari volume normal sehingga kontraksi sistol akan meningkat yang menyebabkan terjadinya peningkatan curah jantung (Price *and* Wilson, 2006). Mekanisme tersebut juga berkontribusi pada kerusakan jantung, yang mana kerusakan tersebut dapat mengaktifkan sistem saraf simpatik dan RAAS (Szema *et al.*, 2015).

2.9 Manifestasi Klinis Gagal Jantung

Pada pasien gagal jantung, umumnya mengalami *dyspnea* (sesak napas), meskipun awalnya hanya terjadi saat mengalami latihan fisik, keluhan tersebut dapat disertai dengan kelemahan, kelelahan, dan edema perifer (retensi cairan dalam jaringan), yang sering terlihat sebagai pembengkakan tungkai. Jantung dan hati membesar, serta CVP yang tinggi menyebabkan terjadinya distensi vena jugularis. Irama gallop dapat terdengar akibat dari tekanan pengisian jantung yang tinggi. Curah jantung dan tekanan darah dapat normal ketika istirahat pada pasien dengan gagal jantung moderat (Aaronson *and* Ward., 2010).

2.9.1. Dispnea

Dispnea atau yang biasa disebut dengan sesak napas merupakan gejala paling umum pada pasien gagal jantung. Pada gagal jantung ringan, *dyspnea* (sesak napas) biasanya hanya muncul ketika melakukan aktivitas fisik (Kasper *et al.*, 2015). Pada kondisi dispnea yang bertambah parah akan terjadi edema pulmonal sehingga tekanan kapiler mendorong cairan masuk ke alveoli, kemudian terjadi edema paru. Kondisi tersebut akan menyebabkan berkurangnya pertukaran gas dan menyebabkan terjadinya hipoksia (Aaronson *and* Ward, 2010).

2.9.2. Ortopneu

Ortopneu merupakan suatu kondisi sesak napas ketika posisi berbaring, sehingga pasien harus mengambil posisi tegak atau duduk agar pernafasan dapat kembali normal. Ortopneu dapat terjadi akibat adanya sumbatan pada vena yang mengarah ke jantung. Penyebab lain dari ortopneu yaitu adanya penumpukan darah di jantung akibat dari kurangnya kapasitas pemompaan darah yang dialirkan dari paru-paru (Burns, *et al.*, 2011).

2.9.3. Dispneu Nokturnal Paroksimalis (PND)

PND atau Paroksimalis Nokturnal Dispnea mengacu pada suatu kondisi dimana pasien mengalami sesak napas parah yang sudah akut dan batuk yang umumnya terjadi pada malam hari sehingga pasien mudah terbangun dari tidurnya, gejala ini biasanya terjadi antara 1 sampai 3 jam setelah pasien tidur. PND dimanifestasikan sebagai batuk atau mengi, hal ini mungkin dikarenakan adanya peningkatan tekanan

dalam arteri bronkial yang menyebabkan jalan nafas menjadi tertekan. Pasien dengan PND biasanya akan mengalami batuk secara terus-menerus dan mengi walaupun sudah dalam posisi tegak atau duduk (Kasper *et al.*, 2015).

2.9.4. Edema Perifer

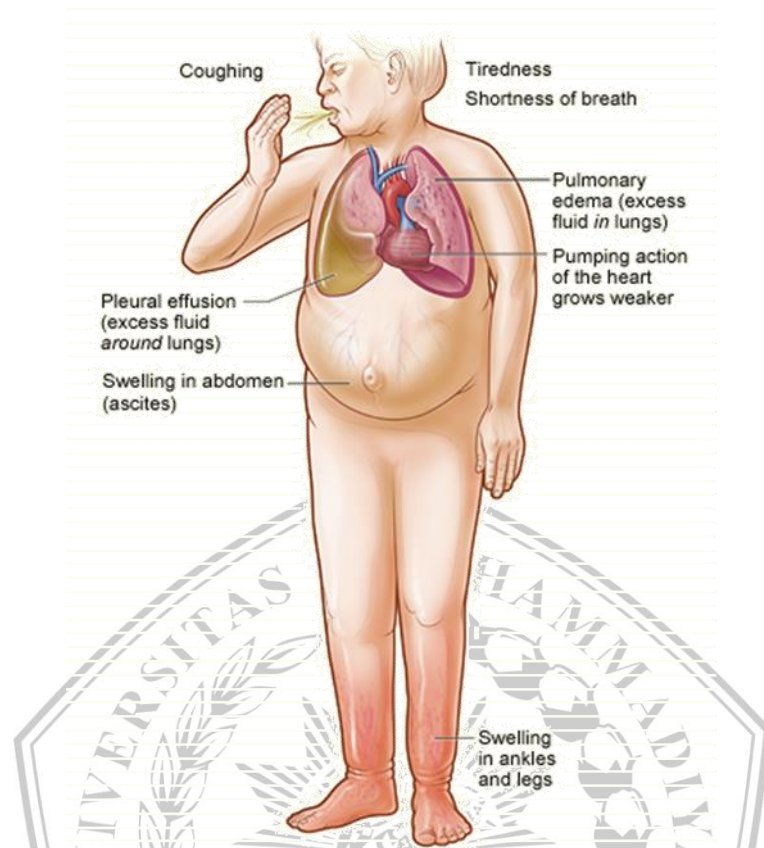
Pada gagal jantung kanan yang kronis, ventrikel kanan tidak lagi mampu memompa darah secara adekuat sehingga terjadi peningkatan tekanan diastol yang kemudian diikuti dengan meningkatnya tekanan atrium kanan sehingga menyebabkan terbentuknya bendungan pada seluruh sistem vena. Kemudian, tekanan hidrostatik juga ikut meningkat melebihi tekanan osmotik kapiler sehingga menimbulkan terjadinya edema perifer. Bendungan yang terbentuk pada sistem vena tersebut dapat menyebabkan terbentuknya bendungan kembali pada vena jugularis eksterna, hepatomegali dan splenomegali (Shikiri *et al.*, 2010).

2.9.5. Syok Kardiogenik

Syok kardiogenik merupakan gangguan yang disebabkan oleh adanya penurunan curah jantung sistemik pada keadaan volume intravaskular yang cukup dan dapat menyebabkan hipoksia jaringan. Syok dapat terjadi karena disfungsi ventrikel kiri yang berat, tetapi dapat juga terjadi pada kondisi dimana fungsi ventrikel kiri cukup baik. Syok kardiogenik diartikan sebagai hipoksia jaringan akibat berkurangnya *Cardiac Output* (CO) dengan volume intravaskular yang normal.

Syok kardiogenik adalah syok yang disebabkan karena fungsi jantung yang tidak adekuat, seperti pada penyakit infark miokard atau obstruksi mekanik jantung. Manifestasi dari syok kardiogenik meliputi hypovolemia, hipotensi, kulit dingin, denyut nadi lemah, kekacauan mental, dan kegelisahan (Kamus Kedokteran Dorland, 1998).

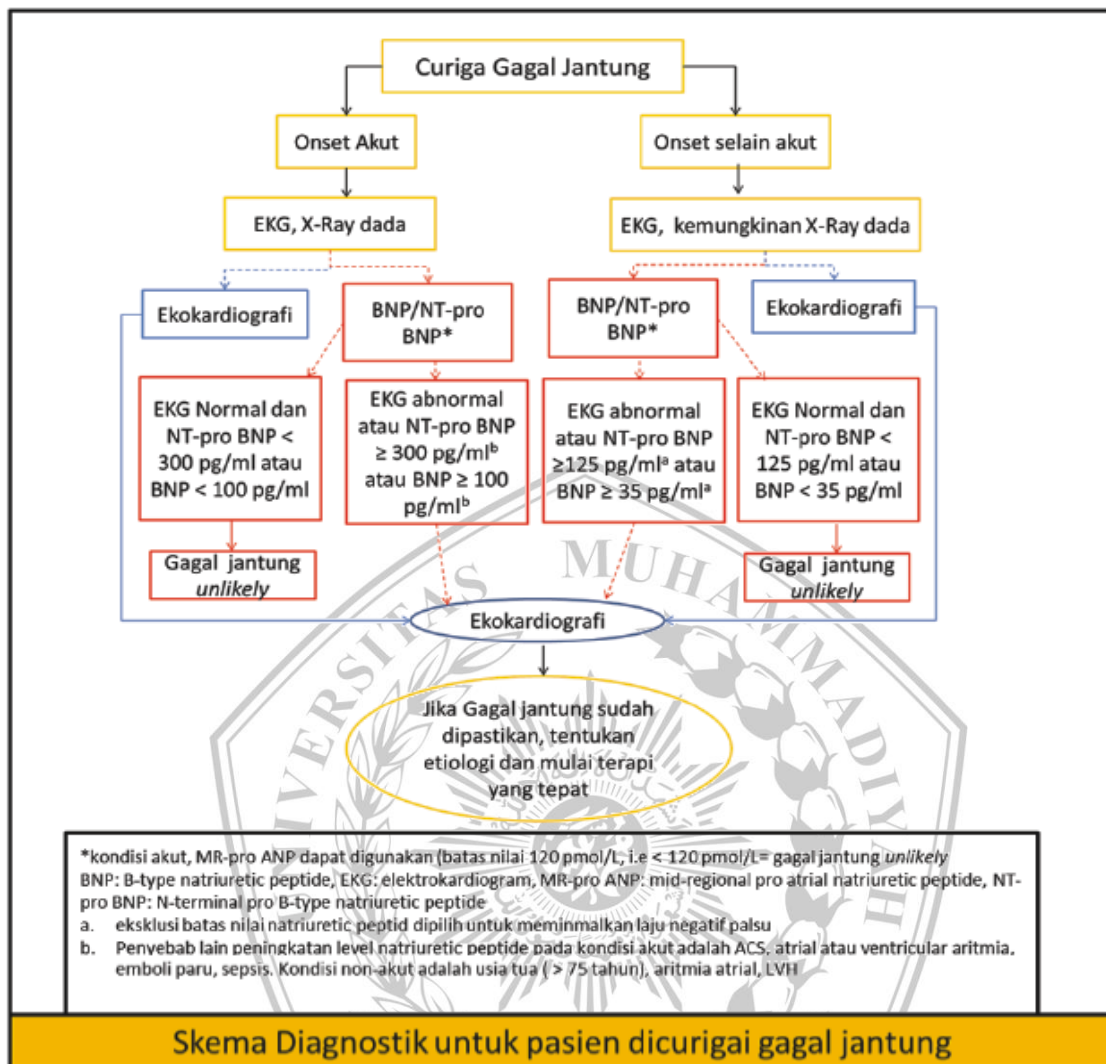
Sementara itu, hipotensi diartikan sebagai tekanan darah sistolik yang kurang dari 90mmHg selama lebih dari 30 menit. Hipotensi sebaiknya diartikan sebagai menurunnya tekanan sistolik dan atau *Mean Arterial Pressure* (MAP) sebanyak lebih dari 30 mmHg atau nilai MAP kurang dari 65 mmHg (Rendra Yus, 2017).



Gambar 2.5 Manifestasi Klinis Gagal Jantung (Anonim, 2017)

2.10. Diagnosa dan Pemeriksaan Klinis Gagal Jantung

Diagnosis gagal jantung umumnya dilakukan berdasarkan pada gejala (misalnya, ortopnea dan sesak nafas saat beraktivitas) dan tanda-tanda (misalnya, edema dan suara bising pernapasan). Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mengevaluasi perfusi sistemik dan adanya kemacetan (dingin atau hangat, basah atau kering). Pengujian laboratorium, elektrokardiogram (EKG), x-ray dada, dan *echocardiogram* semuanya penting untuk pemeriksaan penunjang pada gagal jantung (McKelvie *et al.*, 2012). Seperti pada gambar dibawah.



Gambar 2.6 Algoritma Diagnostik Gagal Jantung (Siswanto *et al.*, 2015)

2.10.1. Elektrokardiografi

Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) harus dikerjakan pada semua pasien yang diduga mengalami penyakit gagal jantung. Abnormalitas EKG sering dijumpai pada kondisi gagal jantung. Abnormalitas EKG memiliki nilai prediktif yang kecil dalam mendiagnosis gagal jantung, jika nilai EKG normal, maka diagnosis gagal jantung khususnya dengan disfungsi sistolik sangat kecil (< 10%) (Siswanto, *et al.*, 2015). Alat ini dapat mendeteksi terjadinya aritmia, gangguan konduksi dan iskemik miokard serta temuan lain terkait dengan gangguan metabolik yang mengancam jiwa

seperti adanya hiperkalemia dan peningkatan kemungkinan terjadinya kematian jantung secara mendadak (Syamsudin, 2011).

2.10.2. Foto Toraks

Foto toraks merupakan komponen penting dalam melaksanakan diagnosis gagal jantung. Foto toraks dapat mendeteksi terjadinya kardiomegali, kongesti paru, efusi pleura dan dapat mendeteksi adanya penyakit atau infeksi paru yang menyebabkan atau memperberat sesak nafas. Kardiomegali dapat tidak ditemukan pada gagal jantung akut dan kronik (Siswanto, *et al.*, 2015).

2.10.3. Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan sebuah alat yang dapat mengeluarkan gelombang suara ultrasonik atau USG untuk menilai kondisi jantung. Ekokardiografi dianjurkan dalam melaksanakan evaluasi awal pada pasien yang diketahui atau diduga mengalami gagal jantung (Lindenfeld, *et al.*, 2010). Ekokardiografi dapat digunakan untuk mendeteksi perbesaran jantung dan gerakan abnormal jantung, juga dapat digunakan untuk memperkirakan fraksi ejeksi (Aaronson *and* Ward, 2010). Fungsi ventrikel juga dapat dievaluasi, serta kelainan katup primer dan sekunder dapat dinilai secara akurat menggunakan ekokardiografi (Prior D. *and* Collier J., 2010).

2.10.4. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI atau *Magnetic Resonance Imaging* berguna dalam mengevaluasi ukuran ruang dan massa dari ventrikel, fungsi jantung, dan gerakan dinding; menggambarkan keadaan bawaan dan kelainan katup; serta menunjukkan adanya penyakit perikardial. MRI menjadi sangat berguna untuk mengevaluasi kelainan pada gerakan dinding dan kelayakan miokardium, dan hasil dari MRI dapat membantu memprediksi keberhasilan revaskularisasi pasien dengan fraksi ejeksi yang rendah pada gagal jantung (Hunt S. A., *et al.*, 2009).

2.10.5. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium pada pasien yang diduga menderita gagal jantung adalah darah perifer lengkap (hemoglobin, leukosit, dan trombosit), elektrolit, kreatinin, laju filtrasi glomerulus (GFR), glukosa, tes fungsi hati dan urinalisis.

Pemeriksaan tambahan dapat dipertimbangkan sesuai tampilan klinis pasien (Siswanto, *et al.*, 2015).

2.10.5.1. Pemeriksaan BNP (B-type Natriuretic Peptide)

B-type natriuretic peptide (BNP) atau tingkat N-terminal proBNP (NT-proBNP) dapat membantu dalam membedakan antara penyebab terjadinya gagal jantung dan noncardiac dispnea (Lindenfeld, *et al.*, 2010). BNP merupakan prediktor independen dari tekanan akhir diastolik yang tinggi di ventrikel kiri dan lebih berguna daripada peptida atrial natriuretic (ANP) atau tingkat norepinefrin untuk menilai risiko kematian pada pasien dengan gagal jantung (Fisher, *et al.*, 2003). Pemeriksaan laboratorium BNP dapat dilakukan dengan pengambilan sampel urin atau darah. Kadar BNP normal adalah ≤ 100 pg/mL, bila kadar 100-300 pg/mL merupakan tanda dari gagal jantung dan > 300 pg/mL berarti pasien telah berada pada posisi gagal jantung (Syamsudin, 2011).

2.10.5.2. Troponin I atau T

Pemeriksaan troponin dilakukan pada pasien penderita gagal jantung jika gambaran klinisnya disertai dengan dugaan sindroma koroner akut. Peningkatan kadar troponin kardiak yang ringan sering terjadi pada kondisi gagal jantung berat atau selama episode dekompensasi gagal jantung pada penderita tanpa iskemia miokard (Siswanto, *et al.*, 2015). Troponin T memiliki tingkat sensitivitas sebesar 84% untuk infark miokard selama 8 jam setelah onset gejala dengan spesifisitas sebesar 81%, tetapi spesifisitas rendah untuk angina tidak stabil yaitu sebesar 22%. Sedangkan troponin I memiliki tingkat sensitivitas yang lebih besar yaitu sebesar 90% untuk infark miokard selama 8 jam setelah onset gejala dengan spesifisitas sebesar 95%, tetapi spesifisitas rendah untuk angina tidak stabil yaitu sebesar 36% (Ebell MH, *et al.*, 2000).

2.10.5.3. CK-MB

Kadar serum creatinine kinase (CK) dan fraksi MB merupakan indikator penting dari terjadinya nekrosis miokard. Keterbatasan utama dari kedua pertanda tersebut adalah relatif rendahnya spesifikasi dan sensitivitas saat awal (<6 jam) setelah terjadi onset serangan. Risiko yang lebih buruk terjadi pada pasien tanpa

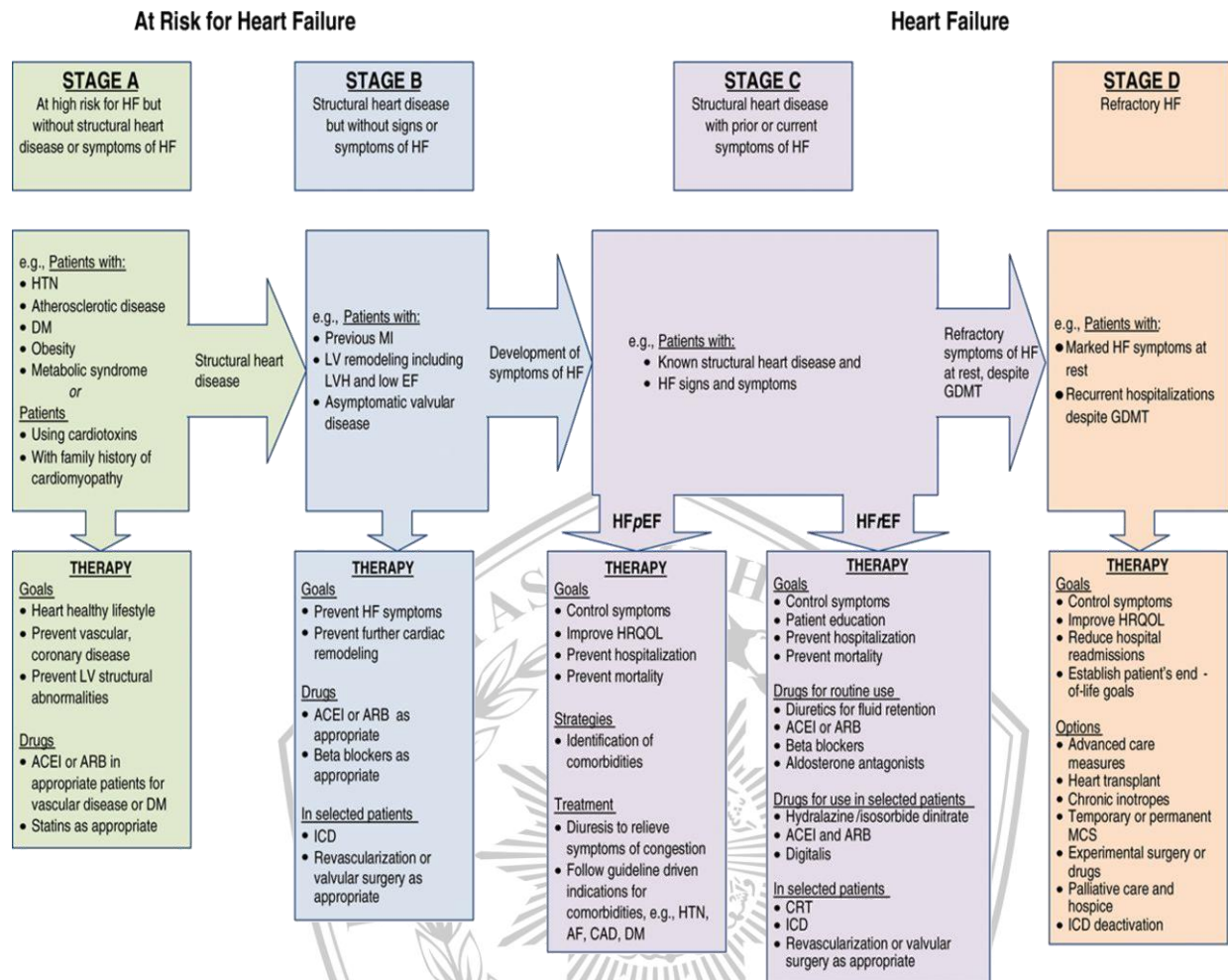
segment ST elevasi lebih besar pada pasien dengan peningkatan nilai CK-MB. Jika dibandingkan dengan troponin, CK-MB lebih cepat, efisiensi biaya dan tepat, serta dapat mendeteksi awal terjadinya infark (DepKes, 2006).

2.10.5.4. Kolesterol

Kadar kolesterol pada keadaan normal adalah <200 mg/dL. Jenis kolesterol yang diperiksa pada pemeriksaan kardiovaskular adalah *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL), dan trigliserida. Kadar LDL normal adalah 130 mg/dL, kadar HDL normal adalah ≥ 60 mg/Dl, dan kadar trgliserida normal adalah <150 mg/dL. Pengukuran kadar lemak dalam darah dapat dilakukan dengan uji kolesterol yang hasilnya dapat menunjukkan ada atau tidaknya resiko terhadap terjadinya serangan jantung atau penyakit jantung lainnya (Syamsudin, 2011).

2.11. Penatalaksanaan Terapi Gagal Jantung

Tujuan dari pengobatan gagal jantung adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien, mencegah memburuknya fungsi jantung (mengurangi beban kerja jantung), mengurangi gejala gagal jantung (pengurangan *overload* dan meningkatkan kontraktilitas miokard), mencegah atau meminimalkan rawat inap, memperlambat perkembangan penyakit, dan memperpanjang kelangsungan hidup pasien (Gunawan, *et al.*, 2012).



Gambar 2.7 Penatalaksanaan gagal jantung (Yancy, *et al.*, 2013)

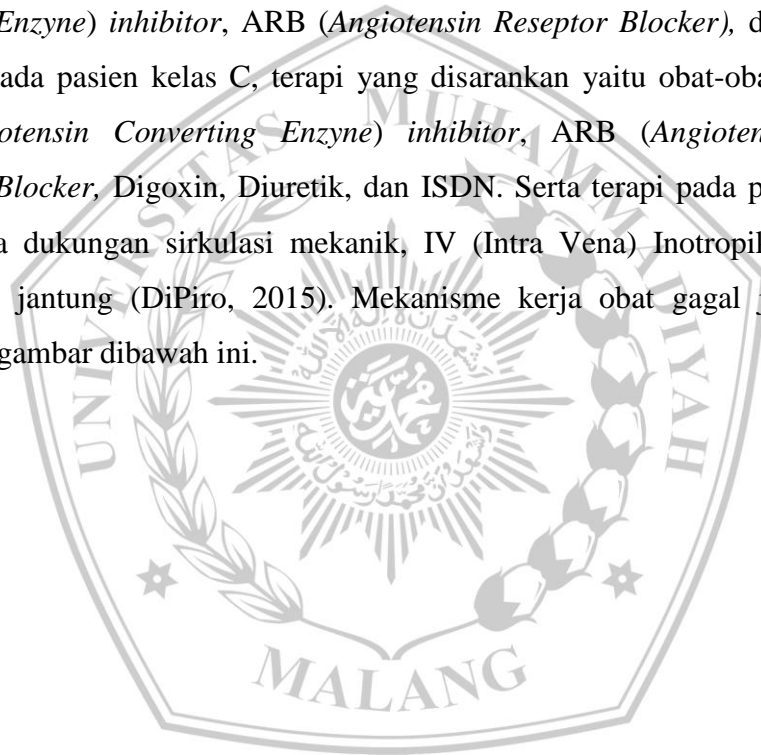
2.11.1. Terapi Non Farmakologi

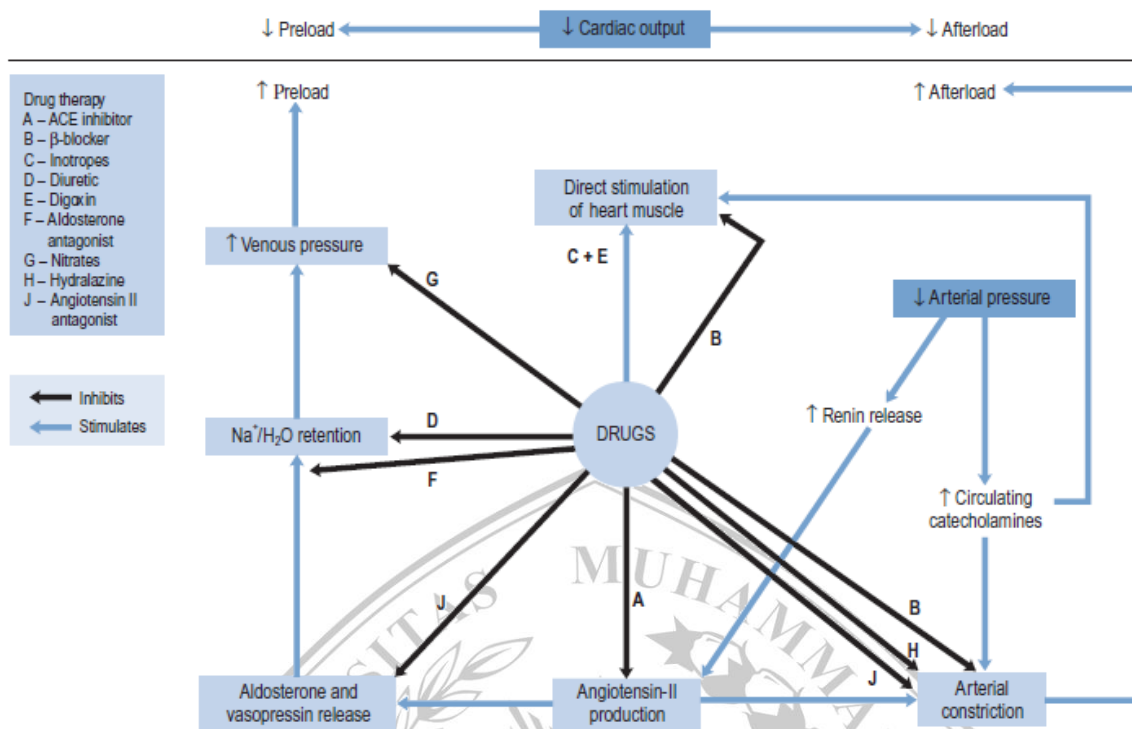
Terapi non-farmakologi yang dapat dilakukan dan menguntungkan bagi pasien gagal jantung yaitu olahraga, diet, dan pemenuhan kebutuhan nutrisi. Pembatasan aktivitas dapat menyebabkan terjadinya penurunan fungsi fisik, sehingga aktivitas fisik harus didorong. Namun, pembatasan kegiatan yang sesuai selama eksaserbasi gagal jantung akut dan pada pasien dengan dugaan miokarditis. Pasien tidak diperkenankan untuk melakukan aktivitas fisik yang berat dan olahraga lengkap (Hunt S. A., *et al.*, 2009). Pasien gagal jantung dianjurkan untuk membatasi aktivitas fisik sesuai dengan beratnya keluhan yang dirasakan (kelas fungsional) (Gunawan *et al.*, 2011). Selain itu, pasien dengan gagal jantung dianjurkan untuk diet rendah garam, pembatasan asupan cairan pada pasien dengan retensi cairan, pada pasien

gagal jantung dengan diabetes, dislipidemia atau obesitas harus diberi diet yang sesuai untuk menurunkan gula darah, lipid, dan berat badan (Lindenfeld, *et al.*, 2010).

2.11.2. Terapi Farmakologi

Sesuai dengan *American Heart Association* (AHA), pasien pada kelas A untuk terapi yang di sarankan adalah dengan melakukan kontrol terhadap faktor resiko dari gagal jantung, obat-obatan yang di sarankan yaitu golongan ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) *inhibitor*, dan ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*). Pada pasien kelas B, terapi yang disarankan yaitu obat-obatan golongan ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) *inhibitor*, ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*), dan β -Blocker. Kemudian pada pasien kelas C, terapi yang disarankan yaitu obat-obatan golongan ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) *inhibitor*, ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*), β -Blocker, Digoxin, Diuretik, dan ISDN. Serta terapi pada pasien kelas D yaitu adanya dukungan sirkulasi mekanik, IV (Intra Vena) Inotropik Positif, dan transplantasi jantung (DiPiro, 2015). Mekanisme kerja obat gagal jantung dapat dilihat pada gambar dibawah ini.





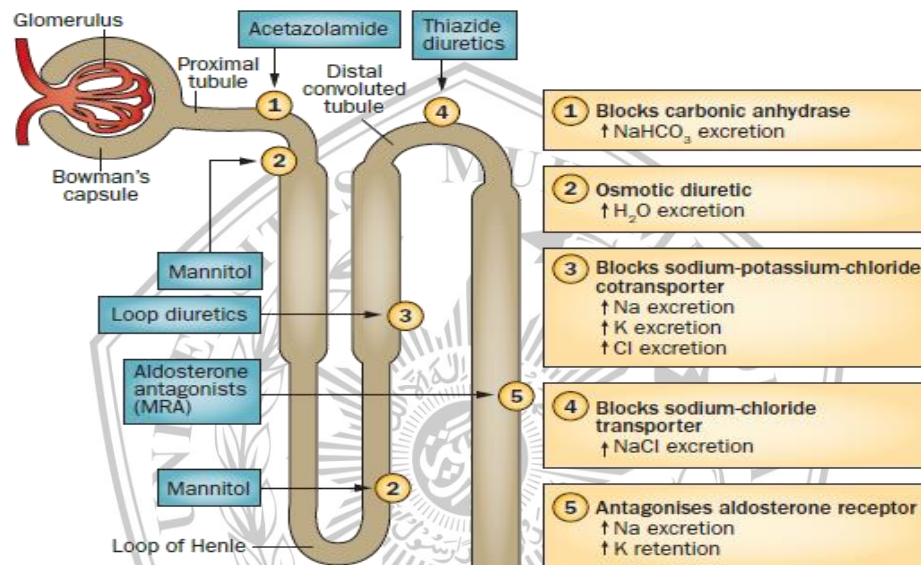
Gambar 2.8 Skema representasi dari kerja obat pada gagal jantung (Walker, R., 2012)

2.11.2.1. Diuretik

Diuretik merupakan terapi lini pertama pada pengobatan gagal jantung kongestif. Pada percobaan *clinical trial* telah menunjukkan bahwa penggunaan diuretik dapat memperbaiki toleransi latihan pada pasien dengan gagal jantung kronis (Qavi *et al*, 2015). Diuretik di indikasikan pada pasien gagal jantung kongestif dengan adanya edema pulmonal atau edema perifer. Tujuan dari terapi diuretik adalah untuk membantu mengurangi gejala gagal jantung melalui pengurangan volume dengan keuntungan tanpa menyebabkan penyusutan volume intravaskular, pengurangan ukuran jantung serta dapat meningkatkan efisiensi pompa jantung (Lidenfeld *et al.*, 2010).

Diuretik bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi air, natrium atau klorida pada bagian tertentu di dalam tubulus ginjal. (Yancy, *et al.*, 2013). Dengan berkurangnya volume cairan ekstraseluler, aliran balik vena, dan tekanan pengisian ventrikel (*preload*) setelah pemberian terapi diuretik, maka edema perifer dan

kongesti paru akan berkurang. Hal ini tentu berpengaruh pada perbaikan kualitas hidup pasien dengan mengurangi gejala-gejala yang timbul pada gagal jantung, seperti gejala dispnea, ortopnea, PND, edema paru, dan edema perifer, sehingga penatalaksanaan terapi dalam hal ini dapat diberikan diuretic. Penggunaan diuretik dengan cepat dapat menghilangkan sesak nafas dan meningkatkan kemampuan aktivitas fisik (Gunawan *et al.*, 2011). Terdapat tiga jenis diuretik yaitu diuretik loop, diuretik thiazide, dan diuretik hemat kalium.



Gambar 2.9 Terapi Diuretik (Ter Maaten, J. M. *et al.*, 2015)

2.11.2.1.1. Diuretik Loop

Lini pertama terapi diuretik untuk pasien gagal jantung akut adalah diuretik *loop* (diantaranya furosemid, bumetanide, dan torsemide) dengan mekanisme kerja menghambat protein transport ion tertentu seperti Na^+ , K^+ , Cl^- pada lengkung Henle (Alldredge *et al.*, 2013). Berdasarkan data penelitian yang dilakukan oleh Bikdeli, *et al.*, di antara 274.515 pasien dengan diagnosis debit pokok gagal jantung dalam database perspektif, sebanyak 251.472 (92%) pasien menerima terapi diuretik *loop* selama tinggal di rumah sakit (rawat inap). Dan, 218.787 (87%) menerima furosemide sebagai satu-satunya terapi diuretik *loop*, 6776 (3%) menerima bumetanide saja, 972 (0,4%) menerima torsemide saja, sedangkan 24.937 (10%) pasien diobati dengan kombinasi obat ini (Bikdeli, *et al.*, 2013).

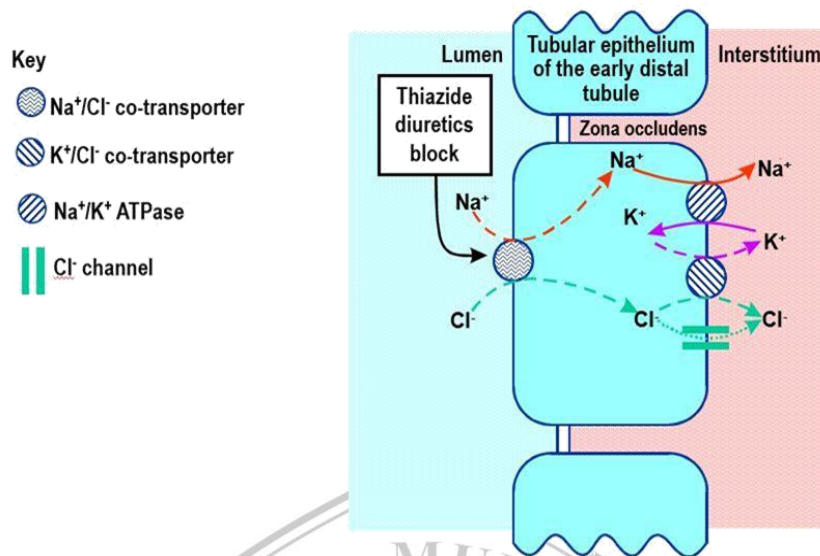
Furosemid merupakan golongan diuretik loop kuat. Dosis furosemid 20-40 mg per hari untuk gagal jantung ringan sampai sedang memberikan respon yang baik, sedangkan pada gagal jantung berat membutuhkan dosis 40-80 mg per hari, dapat ditingkatkan sesuai kebutuhan (Sitompul dan Sugeng, 2004).

Tabel 2.5 Dosis diuretik loop yang biasa digunakan oleh pasien gagal jantung (Siswanto, *et al.*, 2015)

Diuretik <i>Loop</i>	Furosemid	Bumetanid	Torsemid
Dosis awal (mg)	20-40	0.5-1.0	5-10
Dosis harian (mg)	40-240	1-5	10-20

2.11.2.1.2. Diuretik Tiazid

Diuretik tiazid bekerja dengan menghambat Na atau Cl cotransporter di tubulus *convoluted* distal. Secara umum, diuretik tiazid merupakan agen diuretik yang cukup lemah dibandingkan dengan kerja agen diuretik *loop*. Namun, beberapa pasien dengan gagal jantung ringan sampai sedang dan dengan fungsi ginjal yang dipelihara dapat mempertahankan keseimbangan cairan dengan pemberian diuretik tiazid. Diuretik tiazid digunakan secara bersamaan dengan diuretik *loop*, ketika ada respon natriuretik sangat rendah untuk penggunaan tunggal diuretik *loop* (Jentzer, J.C. *et al.*, 2010). Pengobatan gagal jantung kronis dengan diuretik *loop* dapat mengakibatkan adaptasi pada ginjal yang meliputi hipertrofi dan hyperfunction sel tubular distal dengan peningkatan serapan natrium di samping stimulasi sekresi aldosteron (Shchekochikhin D, *et al.*, 2013).



Gambar 2.10 Mekanisme kerja diuretik tiaزيد (Anonim, 2017)

Secara teoritis, diuretik tiaزيد harus diberikan setidaknya 30 menit sebelum pemberian diuretik *loop* untuk menghambat reabsorpsi natrium distal pada saat diuretik *loop* memblokir reabsorpsi natrium proksimal di lengkung Henle. Kebanyakan studi melaporkan manfaat dari kombinasi diuretik tiaزيد dan diuretik *loop*, 2 obat yang diadministrasikan pada saat yang sama (Jentzer, J.C. *et. al.*, 2010). Diuretik tiaزيد juga dapat bekerja dari sisi luminal nefron. Dengan demikian, dalam kasus-kasus insufisiensi ginjal dosis yang lebih besar diperlukan untuk memperoleh konsentrasi urin yang efektif (Brater, D.C., 2011).

Semua obat golongan diuretik tiaزيد dapat diberikan secara oral, tetapi terdapat perbedaan dalam metabolismenya. Klorotiaزيد, yaitu senyawa induk yang bersifat kurang larut dalam lemak dan harus diberikan dalam dosis yang lebih besar. Semua obat golongan diuretik tiaزيد dieksresikan oleh sistem ekskresi asam organik di tubulus proksimal dan bersaing dengan sekresi asam urat oleh sistem sekresi tersebut. Sehingga, penggunaan obat golongan diuretik tiaزيد dapat menurunkan sekresi asam urat dan meningkatkan kadar asam urat serum (Katzung, 2012). Diuretik tiaزيد merupakan diuretik yang terpilih pada pengobatan edema akibat gagal jantung ringan sampai sedang. Indometasin dan NSIDs lain dapat mengurangi efek dari diuretik tiaزيد karena kedua obat ini bekerja menghambat sintesis prostaglandin vasodilator di

ginjal, sehingga menurunkan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (Gunawan *et al.*, 2011).

2.11.2.1.3. Diuretik Hemat Kalium

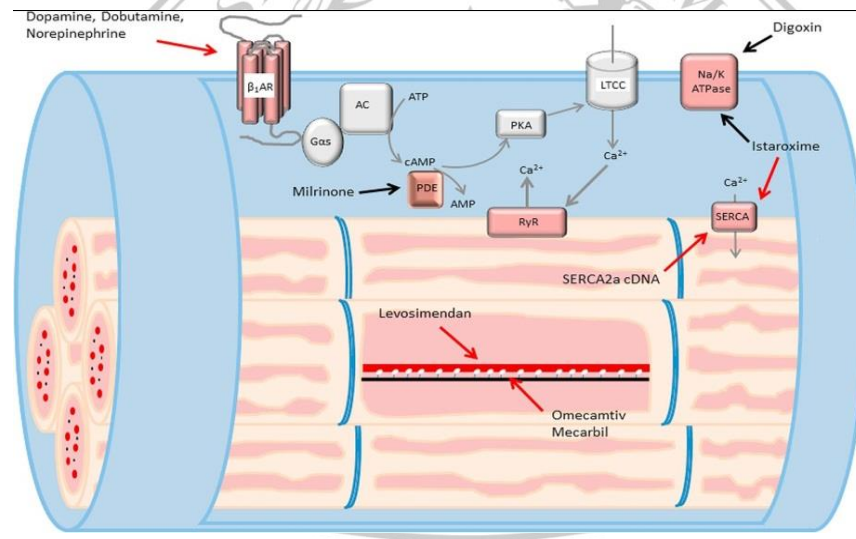
Diuretik ini bekerja dengan mencegah sekresi Kalium dengan melawan efek *aldosterone* pada tubulin colligens renalis kortikan dan pada bagian distal akhir. Inhibisi dapat terjadi melalui antagonisme langsung pada reseptor mineral kortikoid atau inhibisi influks Na^+ melalui kanal ion di membran lumen (Katzung, 2012). Diuretik hemat kalium biasa digunakan sebagai pengganti suplemen kalium pada pasien dengan hipokalemia yang disebabkan oleh diuresis (Shah *et al.*, 2004).

2.11.2.2. Obat Inotropik

Obat golongan inotropik positif telah digunakan dalam pengobatan pasien dengan gagal jantung sejak tahun 1775. Obat inotropik didefinisikan sebagai terapi yang dapat meningkatkan kinerja independen kontraktile miokard perubahan denyut jantung dan kondisi beban kerja jantung. Namun, kondisi beban kerja jantung dan denyut jantung sangat bervariasi pada pasien dengan gagal jantung, kondisi tersebut dapat berubah, dan dapat diubah oleh beberapa obat inotropik. Banyak obat inotropik yang dapat meningkatkan denyut jantung, dan beberapa diantaranya memiliki sifat vasodilator langsung atau tidak langsung. Oleh karena itu, beberapa kinerja sistolik ditingkatkan oleh agen inotropik yang mungkin juga karena adanya perubahan kondisi beban kerja dan detak jantung yang melekat ke banyak obat ini (Francis, G. S., *et al.*, 2014). Untuk saat ini hanya digoxin yang banyak digunakan pada terapi gagal jantung, sedangkan untuk digitoxin tidak lagi digunakan, bedanya digitoxin lebih larut dalam lemak dibandingkan dengan digoxin. Bioavailabilitas oral digitoxin mendekati 100% dengan waktu paruhnya 4-7 hari, dan volume distribusinya sebanyak 0,6 L/kg. Indikasi, efek samping, dan interaksinya tidak jauh berbeda dari digoxin. Akan tetapi belum ada penelitian yang lebih dalam terkait sisa eliminasi serum digitoxin yang lebih lama dan resiko toksisitas berkepanjangan sehingga lebih dipilih digoxin (Roever C, *et al.*, 2000).

Obat inotropik positif biasanya digunakan untuk menstabilkan kondisi pasien dengan gagal jantung dekomposisi akut di unit perawatan intensif dan sebagai

jembatan untuk terapi penggantian jantung (transplantasi jantung). Obat inotropik positif intravena diindikasikan bila pasien memiliki tanda-tanda akut sistolik gagal jantung atau gejala disfungsi organ karena hipoperfusi (Lidenfeld *et al.*, 2010). Penggunaan dengan obat-obatan inotropik positif memiliki keprihatinan yang serius mengenai peningkatan morbiditas dan mortalitas. Masalah yang muncul termasuk meningkatnya aritmia yang disebabkan oleh iskemia miokard, dan dalam beberapa kasus hipotensi (Elkayam U., 2007). Database ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) mendemonstrasikan peningkatan mortalitas dengan pemberian inotropik adalah, dimana terapi inotropik jangka pendek dikaitkan dengan peningkatan mortalitas di rumah sakit (Abraham W.T., *et al.*, 2005). Terdapat beberapa obat inotropik yang dikenal yaitu digoxin, dopamin, dobutamin, dan norepinefrin.



Gambar 2.11 Mekanisme kerja obat inotropik di kardiomiosit (Francis, G. S., *et al.*, 2014)

2.11.2.2.1. Inotropik Lain

Obat inotropik lain yang digunakan pada gagal jantung diantaranya adalah dopamin dan dobutamin. Dopamin dan dobutamin merupakan agen *sympathomimetics* yang umum digunakan dalam terapi gagal jantung akut dekomposisi (Alldredge *et al.*, 2013). Dopamin dan dobutamin IV digunakan pada terapi gagal jantung lanjut sebagai penunjang perawatan pasien (Hardman and

Limbird, 2014). Mekanisme kerja dari keduanya melalui rangsangan reseptor dopamin D1 dan reseptor β adrenergik pada sel otot jantung (Gunawan *et al.*, 2011).

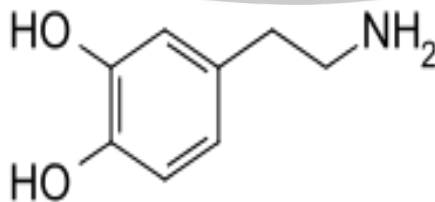
Dobutamin bekerja dengan cara meningkatkan volume sekuncup sehingga dengan mempertahankan preload (tekanan pengisian) (Skhiri *et al.*, 2010). Dobutamin pada dosis berapapun tidak akan mempengaruhi kerja dari reseptor dopaminergik sehingga terjadinya peningkatan aliran darah ke ginjal merupakan akibat dari meningkatnya curah jantung. Penggunaan dobutamin pada pasien yang sedang menerima terapi β -blocker akan melemahkan respon dari dobutamin sampai β -blocker dimetabolisme (Hardman *and* Limbird, 2014).

2.11.2.2.1.1. Dopamin

2.11.2.2.1.1.1. Karakteristik Kimia

Dopamin adalah katekolamin endogen. Penggunaan dopamin terbatas pada pasien disfungsi ventrikel sistolik yang tidak mengalami keadaan syok hemorage, dehidrasi atau toksisitas obat vasodilator. Dopamin memiliki efek farmakologis dan hemodinamik yang di pengaruhi oleh dosis. Pada dosis rendah $2\mu\text{g/kg}$ per menit menyebabkan vasodilatasi melalui stimulasi presinap tipe 1 dan 2 (D1, D2) serta vasodilatasi yang relative selektif terhadap jaringan arteri ginjal (Hardman *and* Limbird, 2014). Dopamine digunakan dalam pengobatan gagal jantung akut dan dapat membantu jika dibutuhkan peningkatan tekanan darah (Katzung, 2015).

Dopamin merupakan neurotransmitter dari jenis alkaloid dan senyawa monoamine yang disebut phenethylamine. Struktur kimianya sebagai berikut :



Gambar 2.12 Struktur Kimia Dopamin ($\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) (Anonim, 2017)

Pemerian dopamin merupakan serbuk hablur; putih sampai hampir putih; bau asam klorida lemah; meleleh pada suhu 240°C disertai dengan adanya peruraian. Kelarutan dopamin mudah larut dalam air, dalam methanol, dan dalam larutan alkali hidroksida; tidak larut dalam eter dan dalam kloroform. Injeksi Dopamin Hidroklorida adalah larutan steril dopamin hidroklorida dalam air untuk penggunaan injeksi. Injeksi dopamin mengandung dopamin hidroklorida $C_8H_{11}NO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Injeksi dopamin dapat mengandung antioksidan yang sesuai (FI V, 2014).

Dopamin memiliki nama kimia 4-(2-aminoetil)benzena-1,2-diol atau biasa disebut dengan DA merupakan salah satu dari katekolamin alami yang berperan penting sebagai neurotransmitter dalam sistem hormon, sistem saraf kardiovaskular dan sistem saraf pusat (Ulubay and Dursun, 2010). Dopamin dapat mengontrol gangguan gerak akibat kerusakan otak. Dopamin yang merupakan neurotransmitter kelompok katekolamin banyak terdapat di hampir seluruh jaringan otak, terutama di ganglia basalis dan substantia nigra, sehingga kerusakan jaringan otak akibat hipoksia serebri dapat mempengaruhi kandungan dopamine ekstraseluler (Burt, 1993).

2.11.2.2.1.1.2. Farmakokinetik

Dopamin merupakan katekolamin yang disintesis di terminal neuron dopaminergik dari tirosin hidroksilase (TH) (Farmakologi & Terapi FKUI, 2012).

Dopamin yang diberikan secara oral dengan cepat dimetabolisme dalam saluran gastrointestinal. Setelah pemberian IV, timbulnya aksi dopamin akan terjadi dalam waktu 5 menit dan obat memiliki durasi aksi kurang dari 10 menit (AHFS Drug Information, 2008).

Dopamin didistribusikan secara luas dalam tubuh tetapi tidak melewati sawar darah-otak sampai batas yang substansial. Volume distribusi obat yang jelas pada neonatus berkisar antara 0,6-4 L / kg (AHFS Drug Information, 2008).

Dopamin memiliki waktu paruh plasma sekitar 2 menit. Pada neonatus, waktu paruh eliminasi dopamin sekitar 5-11 menit. Dopamin dimetabolisme di hati, ginjal, dan plasma oleh monoamine oxidase (MAO) dan catechol-O-methyltransferase menjadi senyawa tidak aktif asam homovanillic (HVA) dan asam

3,4-dihydroxyphenylacetic acid. Pada pasien yang menerima inhibitor MAO, durasi aksi dopamin mungkin selama 1 jam. Sekitar 25% dari dosis dopamin dimetabolisme menjadi norepinefrin dalam terminal saraf adrenergik. Dopamin diekskresikan dalam urin terutama sebagai HVA dan konjugat sulfat dan glukuronida dan sebagai asam 3,4-dihidroksifenil asetat. Sebagian kecil dari dosis diekskresikan tidak berubah. Setelah pemberian dopamin radiolabel, sekitar 80% dari radioaktivitas dilaporkan diekskresikan dalam urin dalam waktu 24 jam. Pada bayi dan anak yang sakit kritis, tingkat pembersihan dopamin berkisar antara 48-168 mL / kg per menit, dengan nilai yang lebih tinggi dilaporkan pada pasien yang lebih muda (AHFS Drug Information, 2008).

2.11.2.2.1.1.3. Farmakodinamik

Dopamin bekerja dalam reseptor dopaminergik D1 pembuluh darah terutama di ginjal, mesenterium, dan pembuluh darah coroner dengan kadar yang rendah. Stimulasi tersebut mengakibatkan vasodilatasi melalui aktivitas adenilsiklase. Pada kadar sedikit lebih tinggi, dopamin akan meningkatkan kontraktilitas miokard melalui aktivitas adrenoreseptor β_1 . Dopamin juga melepaskan norepineprin endogen yang menambah efeknya ke jantung. Pada dosis rendah hingga sedang, resistensi perifer total tidak berubah. Dopamin meningkatkan tekanan sistolik dan tekanan nadi tanpa mengubah tekanan diastolik sehingga berguna untuk curah jantung yang rendah dengan adanya gangguan fungsi ginjal seperti syok kardiogenik dan gagal jantung berat. Pada kadar yang tinggi dapat menyebabkan vasokonstriksi, maka dari itu untuk penatalaksanaan syok kardiogenik dan gangguan fungsi ginjal harus dimonitor (Farmakologi & Terapi FKUI, 2012).

2.11.2.2.1.1.4. Efek Samping

Pada penggunaan sering, dopamine memberikan efek samping denyut jantung ektopik, takikardia, sakit karena angina, palpitasi, hipotensi, vasokonstriksi, sakit kepala, mual, muntah, dispnea (DIH, 2008).

Efek samping lain yang jarang terjadi termasuk kelainan konduksi jantung, kompleks QRS yang melebar, bradikardia, hipertensi, azotemia, kecemasan, dan piloerection. Aritmia ventrikel dapat terjadi dengan dosis sangat tinggi. Dopamin

dapat menyebabkan peningkatan glukosa serum walaupun konsentrasinya biasanya tidak naik di atas batas normal. Beberapa kasus sianosis perifer juga telah dilaporkan pada pasien yang menerima dopamin (AHFS Drug Information, 2008).

Gangren pada ekstremitas dapat terjadi ketika dosis tinggi dopamin diberikan dalam waktu lama dan pada pasien dengan penyakit vaskular oklusif menerima dosis rendah dopamin, dan ekstrasvasasi dopamin dapat menyebabkan nekrosis jaringan dan mengelupaskan jaringan di sekitarnya (AHFS Drug Information, 2008).

2.11.2.2.1.1.5. Interaksi

Karena dopamin dimetabolisme oleh *Monoamine Oxidase* (MAO), maka efek obatnya diperpanjang dan diintensifkan oleh MAO inhibitor seperti isocarboxazid dan tranlycypromine serta obat-obat dengan efek penghambat MAO seperti furazolidone. Pasien yang telah menerima obat golongan MAO inhibitor dalam 2-3 minggu sebelumnya harus menerima dosis awal dopamin tidak lebih dari 10% dari dosis biasa (AHFS Drug Information, 2008).

Efek dopamin di jantung ditentang oleh agen penghambat β -adrenergik seperti propranolol dan metoprolol, dan vasokonstriksi perifer yang disebabkan oleh pemberian dosis tinggi dopamin ditentang oleh agen penghambat α -adrenergik. Vasodilatasi ginjal dan mesenterika yang diinduksi oleh dopamin tidak dimusnahkan oleh agen penghambat α - atau β -adrenergik, tetapi ditentang oleh haloperidol atau butyrophenone lain, fenotiazin, dan opiat (AHFS Drug Information, 2008).

Aritmia ventrikel dan hipertensi dapat terjadi ketika dosis dopamin yang biasa diberikan bersamaan halotan (atau hidrokarbon terhalogenasi lainnya) atau anestesi siklopropana. Diperlukan perhatian khusus ketika memberikan dopamin pada pasien yang menerima anestesi umum yang dapat meningkatkan iritabilitas jantung (AHFS Drug Information, 2008).

Pemberian fenitoin IV pada pasien yang menerima terapi dopamin dapat menyebabkan terjadinya hipotensi dan bradikardi. Beberapa dokter merekomendasikan bahwa fenitoin digunakan dengan sangat hati-hati pada pasien yang menerima dopamin (AHFS Drug Information, 2008).

Ketika agen vasopresor (dopamin) digunakan bersama dengan obat golongan oksitosik, maka efek pressor menjadi semakin kuat dan mengakibatkan terjadinya hipertensi berat. Jika dopamin digunakan selama persalinan untuk memperbaiki hipotensi atau ditambahkan ke larutan anestesi lokal, dokter harus diingatkan bahwa beberapa obat oksitosik dapat menyebabkan hipertensi persisten parah (AHFS Drug Information, 2008).

Efek diuretik dari dosis rendah penggunaan dopamin dapat bersifat aditif dengan atau diperkuat oleh diuretik (Hidroklorotiazid atau furosemid). Efek kardiovaskular yang merugikan dari agen simpatomimetik seperti dopamin dapat diperkuat oleh antidepresan trisiklik. Penggunaan dopamin secara bersamaan dengan vasopresor atau vasokonstriktor lain (Ergonovine) dapat menyebabkan hipertensi berat (AHFS Drug Information, 2008).

2.11.2.2.1.1.6. Penggunaan Dopamin pada Gagal Jantung

Dopamin dapat meningkatkan curah jantung dan volume stroke dan berguna dalam manajemen jangka pendek pada pasien dengan gagal jantung kongestif berat yang refrakter terhadap glikosida jantung (digoxin) dan diuretik (AHFS Drug Information, 2008).

Meskipun dopamin secara umum harus dihindari dalam pengobatan gagal jantung dekompensasi, namun satu-satunya skenario klinis di mana tindakan farmakologisnya lebih disukai daripada dobutamin atau milrinone adalah pada pasien dengan hipotensi sistemik atau syok kardiogenik pada tekanan pengisian (*preload*) ventrikel yang meningkat, di mana dopamin dalam dosis lebih besar dari 5 mcg/kg per menit mungkin diperlukan untuk meningkatkan tekanan aorta sentral. Dopamin merupakan prekursor endogen norefrineprin, memberikan efeknya secara langsung dengan merangsang reseptor adrenergik, serta menyebabkan pelepasan norefrineprin dari terminal saraf adrenergik. Dopamin memberikan efek hemodinamik dependen karena afinitas relatifnya terhadap reseptor α -1, β -1, β -2, dan D1 (vaskular dopaminergik). Efek inotropik positif yang dimediasi terutama oleh reseptor β -1 menjadi lebih menonjol dengan dosis dopamin 2 hingga 5 mcg/kg/menit. Indeks jantung meningkat karena peningkatan volume stroke dan peningkatan variabel dalam

denyut jantung, yang sebagian tergantung pada dosis. Biasanya ada sedikit perubahan dalam SVR, mungkin karena tidak ada vasodilatasi (D_1 dan β_2 -reseptor yang dimediasi) maupun vasokonstriksi ($\alpha-1$ yang dimediasi reseptor) yang mendominasi. Pada dosis antara 5 dan 10 mcg/kg/menit, efek vasokonstriksi yang dimediasi kronotropik dan $\alpha-1$ menjadi lebih menonjol. Tekanan arteri rata-rata (AMP) biasanya meningkat karena peningkatan indeks jantung dan SVR (Dipiro, 2009).

Efek vasokonstriksi pada dopamine dengan dosis yang lebih tinggi secara tidak langsung dapat membatasi peningkatan indeks jantung dengan meningkatkan afterload dan PAOP, sehingga mempersulit manajemen pasien dengan afterload tinggi yang sudah ada sebelumnya. Pada pasien seperti itu, agen alternatif (dobutamin, milrinone) atau penambahan diuretik dan / atau vasodilator mungkin diperlukan. Dopamin, terutama pada dosis yang lebih tinggi, dapat mengubah beberapa parameter yang meningkatkan kebutuhan oksigen miokard (peningkatan denyut jantung, kontraktilitas, dan tekanan sistolik) dan berpotensi menurunkan aliran darah miokard (vasokonstriksi koroner dan peningkatan dinding). ketegangan), iskemia yang memburuk pada beberapa pasien dengan penyakit jantung. Seperti halnya dobutamin dan milrinon, aritmogenogenesis juga lebih umum pada dosis yang lebih tinggi (Dipiro, 2009).

Efek kardiovaskular dopamin dimediasi oleh beberapa jenis reseptor berbeda yang memiliki afinitas yang berbeda pula. Pada konsentrasi rendah, dopamin berinteraksi dengan reseptor D_1 vaskular terutama di ginjal, mesenterika, dan koroner. Dengan mengaktifkan adenyl cyclase dan peningkatan konsentrasi intraseluler AMP siklik (cAMP), stimulasi reseptor D_1 menyebabkan vasodilatasi. Infus dopamin dosis rendah menyebabkan peningkatan laju filtrasi glomerulus, aliran darah ginjal, dan ekskresi Na^+ . Aktivasi reseptor D_1 pada sel tubular ginjal menurunkan transpor Na^+ oleh cAMP-dependent dan mekanisme independen-cAMP. Meningkatkan produksi cAMP dalam sel-sel tubulus proksimal dan bagian meduler dari tungkai lengkung Henle yang menghambat penukaran Na^+ dengan H^+ dan pompa Na^+ , K^+ serta ATPase. Tindakan dopamin di tubular ginjal yang menyebabkan natriuresis yang dapat ditambah dengan peningkatan aliran darah ginjal

dan peningkatan kecil dalam laju filtrasi glomerulus. Peningkatan yang dihasilkan dalam tekanan hidrostatik di kapiler peritubular dan pengurangan tekanan dapat berkontribusi terhadap berkurangnya reabsorpsi Na^+ oleh sel-sel tubulus proksimal. Dopamin memiliki efek farmakologis yang tepat dalam pengelolaan keadaan curah jantung yang rendah terkait dengan gangguan fungsi ginjal, seperti gagal jantung kongestif (Goodman & Gilman's, 2011).

Pada konsentrasi yang sedikit lebih tinggi, dopamin memberikan efek inotropik positif pada miokardium yang bekerja pada reseptor adrenergik β_1 . Dopamin juga menyebabkan rilis norepinephrine dari terminal saraf, yang berkontribusi terhadap efeknya pada jantung (Goodman & Gilman's, 2011).

Pada keadaan syok kardiogenik dengan hipotensi yang tidak terlalu berat (tekanan darah sistolik 70-80mmHg) dopamin iv dengan dosis antara 5-15mcg/kgBB/menit merupakan suatu pilihan karena dopamin dapat menstimulasi α -adrenergik yang secara bertahap meningkat yang menyebabkan vasokonstriksi perifer sehingga meningkatkan tekanan darah sistolik dan tekanan nadi dan tidak memiliki efek pada tekanan darah diastolik (sedikit peningkatan tekanan diastolik), yang mana hal tersebut menyebabkan peningkatan MAP (Rendra, 2017)

Total resistensi perifer biasanya tidak berubah ketika dosis dopamine yang diberikan rendah atau menengah, mungkin karena kemampuan dopamin untuk mengurangi arteri regional resistensi di beberapa tempat vaskular, seperti mesenterika dan ginjal, sementara hanya menyebabkan sedikit peningkatan pada yang lain (Goodman & Gilman's, 2011).

2.11.2.2.1.1.7. Sediaan Dopamin di Indonesia

Tabel 2.6 Sediaan Dopamin di Indonesia (MIMS Indonesia, 2014 dan ISO Indonesia, 2014)

No	Merk/Pabrik	Dosis	Bentuk Sediaan
1	DOPAMIN GIULINI Kimia Farma	Pengobatan <u>intensif</u> dosis rata-rata 200 mcg/menit, kira-kira 3 mcg/kgBB/menit. Pengobatan intensif pada pembedahan, termasuk <u>bedah jantung</u> dosis rata-rata 6.5 mcg/kgBB/menit. Pengobatan <u>syok septik</u> , dosis rata-rata 14-17 mcg/kgBB/mnt.	Ampul 10ml
2	DOPAMINE DBL Tempo Scan Pacific	2,5 <u>mg</u> /kgBB/menit berupa larutan yang diencerkan dengan <u>infus intravena</u> . <u>Kasus</u> yang berat : 5 mg/kgBB/menit, dinaikkan secara bertahap sebanyak 5-10 mg/kgBB/menit menjadi 20-50 mcg/kgBB/menit.	Ampul 200mg/5ml
3	CETADOP Ethica Industri Farmasi	Dosis infus awal 2-5mcg/KgBB/menit. Kasus lebih serius, dosis awal 6-10 mcg/kgBB/menit hingga 20-30 mcg/kgBB/menit.	Ampul 10 mg/mlx5ml

4	DOPAC Kalbe Farma	Dosis awal 2,5 mcg/kgBB/menit. Pada kondisi lebih serius, 5 mcg/kgBB/menit, ditingkatkan bertahap dengan penambahan 5-10 mcg/kgBB/menit. Bila perlu sampai dengan 20-50mcg/kgBB/menit.	Ampul 40mg/mlx5ml
5	GLOMIN Global Health Pharma	2,5 mcg/kgBB/menit. Pada kasus berat 5 mcg/kgBB/menit, dapat ditingkatkan sampai dengan 20-50mcg/kgBB/menit. Harus dilarutkan dalam larutan infus IV.	Ampul 40mg/mlx5ml
6	PRO INFARK Phapros	Dosis awal 2,5 mcg/kgBB/menit. Ditingkatkan bertahap hingga 5-10 mcg/kgBB/menit tergantung pada TD, cardiac output, dan produksi urin. Pada kasus berat : 20-50mcg/kgBB/menit.	Ampul 20mgx10ml
7	ODUPA Dipa Pharmalab Intersains	Dosis awal 2,5 mcg/kgBB/menit secara infus. Pasien dengan sakit berat, dosis awal 5 mcg/kgBB/menit, lalu ditingkatkan secara bertahap sebesar 5-10 mcg/kgBB/menit sampai dengan dosis 20-50mcg/kgBB/menit.	Ampul 40mg/mlx5ml
8	INDOP Fahrenheit	Dosis individual. Kecepatan pemberian mulai dari 2-5µg/kgBB/menit, pada pasien yang lebih parah dosis dinaikkan secara bertahap 5-10µg/kgBB/menit. Dapat ditingkatkan secara bertahap sampai 20-50µg/kgBB/menit.	Vial 40mg/mlx5ml

2.11.2.3. Antagonis Aldosteron

Peningkatan aldosteron dalam plasma sebanyak 20 kali dari kadar normal dan aktivasi *Rennin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) merupakan salah satu ciri utama dari gagal jantung. Adanya aldosteron dapat memperburuk kondisi gagal jantung karena meretensi natrium dan air sehingga dibutuhkan terapi antagonis aldosteron (seperti eplerenone dan spironolakton) yang dapat berikatan dengan reseptor aldosteron pada tubulus distal secara kompetitif. Penggunaan spironolakton direkomendasikan pada pasien dengan gagal jantung yang berat dan fungsi ginjal yang baik (Aaronson *and* Ward, 2010).

The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) menunjukkan bahwa spironolakton dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pada pasien gagal jantung (NYHA KELAS III-IV) (Aldredge *et al.*, 2013). Di ginjal, antagonis aldosteron (spironolakton, eplerenone) bekerja menghambat reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium. Di hati, antagonis aldosteron bekerja dengan menghambat matriks ekstraseluler jantung dan deposisi kolagen sehingga dapat memperbaiki fibrosis jantung dan remodeling ventrikel. Spironolakton juga dapat berinteraksi dengan androgen sehingga menimbulkan efek samping ginekomastia (DiPiro, 2015). Eplerenol merupakan analog dari spironolakton yang lebih selektif terhadap reseptor aldosteron sehingga digunakan sebagai alternatif terapi (Katzung, 2012). Manfaat penggunaan antagonis aldosteron tidak hanya menghambat fibrosis serta remodeling ventrikel tetapi juga dalam pengurangan proinflamasi dan stress oksidatif sistemik yang disebabkan oleh aldosteron (DiPiro, 2015).

Tabel 2.7 Dosis Antagonis Aldosteron (Lidenfeld *et al.*, 2010)

Obat	Dosis Awal	Dosis Maksimum
Spironolakton	12.5 to 25 mg qd	25 mg qd
Elprenon	25 mg qd	50 mg qd

2.11.2.4. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

ACEI bekerja dengan menyebabkan dilatasi vena sehingga dapat menurunkan tekanan pengisian (*preload*) dan dilatasi arteriol yang dapat menurunkan *afterload*. ACE *Inhibitor* merupakan vasodilator yang paling sesuai untuk terapi gagal jantung, karena dapat menurunkan resistensi arteri maupun vena dengan mencegah peningkatan angiotensin II (vasokonstriktor) yang sering ditemukan pada penderita gagal jantung (Neal, 2006). Obat-obat golongan ACE *Inhibitor* bekerja dengan menghambat *converting enzyme*, peptidil dipeptidase yang menghidrolisis angiotensin I menjadi angiotensin II dan mengaktifkan bradykinin yang merupakan suatu vasodilator yang poten. Penghambatan angiotensin II menurunkan tekanan darah dengan mengurangi tahanan vaskular perifer (Katzung, 2012).

ACE Inhibitor diindikasikan sebagai lini pertama untuk semua kelas terapi pada pasien gagal jantung dengan disfungsi sistolik pada ventrikel kiri. ACE *Inhibitor* memiliki efek menurunkan *preload* dan *afterload* pada jantung dan obat pada golongan ini juga memiliki efek yang tidak langsung pada sekresi aldosteron sehingga menurunkan retensi air dan natrium (Hudson *et al.*, 2012). Sebagian besar obat-obat golongan ACE *Inhibitor* diberikan secara oral, misalnya Captopril (kelas I), ACE *Inhibitor* pertama merupakan bentuk aktif, namun juga diproses di hati untuk menghasilkan metabolit aktif. ACE *Inhibitor* kelas II seperti Enalapril, Ramipril, Trandolapril, sebagai *pro-drug* inaktif yang bersifat lipofil dan dimetabolisme di hati untuk memperoleh metabolit aktifnya. ACE *Inhibitor* kelas III seperti Lisinopril bersifat aktif, larut air, dan diekskresikan di ginjal dan tidak dimetabolisme di hati (Aaronson and Ward, 2010).

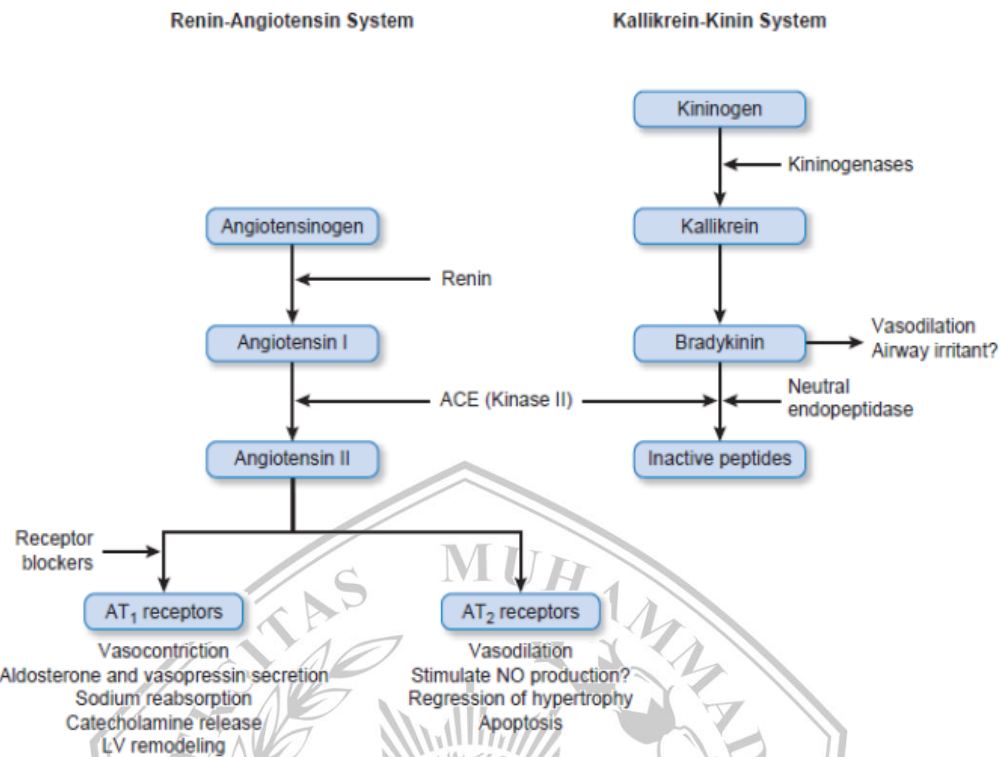
Efek samping yang sering terjadi pada pemberian terapi ACE *Inhibitor* adalah batuk kering dan angioedema, telah dilaporkan mencapai 10% angka kejadian (Hudson *et al.*, 2012). Penggunaan ACE *Inhibitor* dikontraindikasikan pada kehamilan trimester kedua dan ketiga, interaksi obat yang penting meliputi interaksi dengan suplemen kalium atau dengan diuretik hemat kalium, yang dapat menyebabkan hiperkalemia (Katzung, 2012).

Tabel 2.8 Dosis ACEI pada gagal jantung (Alldredge *et al.*, 2013)

Obat	Dosis Awal	Dosis Maksimal
Captopril	6,25-12,5mg TID	100mg TID
Lisinopril	2,5-5mg/day	40mg/day
Enalapril	2,5-5mg /day	20mg BID
Quinapril	5-10mg/day	20mg BID
Fosinopril	5-10mg/day	40mg/day

2.11.2.5. Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)

Angiotensin Reseptor Blocker (ARB) merupakan antagonis dari angiotensin II pada reseptor angiotensin I, obat ini tidak memiliki efek terhadap metabolisme bradikinin sehingga merupakan penghambat yang lebih selektif terhadap efek angiotensin dibandingkan dengan obat golongan ACE *Inhibitor*, batuk dan angioedema dapat terjadi namun lebih jarang pada penggunaan angiotensin reseptor blocker (Katzung, 2012). Penggunaan ARB direkomendasikan untuk pasien gagal jantung simptomatis dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri < 40% dan pada pasien gagal jantung asimtomatis yang tidak dapat mentoleransi penggunaan ACE *Inhibitor* (Lidenfeld *et al.*, 2010).



Gambar 2.13 Mekanisme Angiotensin Receptor Blocker (ARB) (Alldredge *et al.*, 2013)

Angiotensin II dibagi menjadi 2 sub tipe yaitu AT₁ dan AT₂, sub tipe reseptor AT₁ yang utama berada di jaringan vaskular, miokardial, otak, ginjal, dan sel glomerulus adrenal (Goodman dan Gilman, 2012). Sekresi aldosteron dapat menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, retensi natrium dan air serta pelepasan katekolamin yang dapat menyebabkan terjadinya remodeling ventrikel (Alldredge *et al.*, 2013).. Pemberian terapi ARB yang direkomendasikan untuk pasien gagal jantung adalah valsartan dan candesartan (DiPiro, 2015). Losartan merupakan obat yang sering digunakan pada pasien yang tidak dapat mentoleransi batuk atau disfungsi ginjal yang mungkin disebabkan oleh penggunaan ACE *Inhibitor* (Aaronson and Ward, 2010).

Tabel 2.9 Dosis Angiotensin Receptor Blocker (ARB) (Mpe *et al.*, 2013)

Obat	Dosis Awal	Dosis Maksimal
------	------------	----------------

Losartan	12.5-25 mg qd	150 mg qd
Kandesartan	4-8 mg qd	32 mg qd
Valsartan	40 mg bid	160 mg bid

2.11.2.6. Calcium Canal Blocker (CCB)

Penggunaan obat-obat golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) dapat menurunkan tekanan darah dengan merelaksasi otot polos dan resistensi pembuluh darah perifer sehingga menimbulkan pelepasan RAAS yang diperantarai oleh baroreseptor serta adanya peningkatan stimulasi adrenergik di jantung.

Meskipun CCB memiliki manfaat yang cukup baik terhadap terapi gagal jantung secara teoritis namun dalam pengalaman klinis, CCB tidak memperbaiki gejala yang berlangsung lama pada pasien dengan disfungsi sistolik namun justru memperburuk gejala tersebut serta meningkatkan mortalitas pada pasien termasuk gagal jantung karena iskemik (Hardman *and* Limbird, 2014). Antagonis kalsium dihidropiridin seperti Amlodipine, felodipin, isradipin, nifedipine, dan nicardipine dengan efek vasodilatasi arteri memiliki sifat inotropik negatif yang lebih minim bila dibandingkan dengan antagonis kalsium nondihidropyridine lainnya seperti verapamil dan diltiazem, namun hanya amlodipine dan felodipine yang direkomendasikan aman pada terapi gagal jantung serta memiliki keuntungan berupa dilatasi pada sebagian kecil pasien dengan non iskemik kardiomiopati (Alldredge *et al.*, 2013).

2.11.2.7. β -Blocker

Obat-obat golongan *β -Blocker* digunakan untuk mengobati penyakit seperti hipertensi, angina, aritmia jantung supraventrikular, infark miokard, dan gagal jantung kronik. Adapun mekanisme kerja dari golongan beta bloker adalah memblokir reseptor β_1 jantung. Ketika distimulasi oleh norepinefrin yang dilepaskan di saraf simpatis, dan oleh epinefrin dalam darah, reseptor ini akan meningkatkan laju dan kekuatan kontraksi jantung, sehingga meningkatkan curah, kerja, dan kebutuhan O₂ di jantung. Aktivitas reseptor- β_1 juga meningkatkan konduksi nodus AV dan eksitabilitas jantung, efek tersebut yang kadang

menyebabkan terjadinya aritmia jantung. Adapun aktifitas kronis sistem simpatis, seperti pada gagal jantung kongestif, menyebabkan fibrosis jantung dan remodeling, sehingga menyebabkan perburukan progresif pada fungsi jantung. Saraf simpatis juga menstimulasi pelepasan renin melalui reseptor- β 1nya, sehingga beta bloker juga dapat menghambat pelepasan renin di ginjal (Aaronson *and* Ward, 2010).

Antagonis reseptor β memperbaiki gejala-gejala, mentoleransi latihan, dan ukuran fungsi ventrikel selama periode beberapa bulan pada pasien gagal jantung yang disebabkan oleh kardiomiopati dilatasi idiopatik. Adapun obat-obat golongan antagonis β 1 selektif yang digunakan untuk terapi gagal jantung adalah metoprolol dan bisoprolol dan antagonis reseptor β non selektif adalah karvedilol (Brunton. L., 2011).

